UNIVERSITE D'ALGER

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1972 N°

Contribution à l'Etude Clinique et Biologique de LA MALADIE DES CHAINES LOURDES ALPHA CHEZ L'ENFANT

A propos de quatre observations

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MEDICALE DES ENFANTS
(Pr A. BENALLEGUE - NOUREDDINE C.H.U. ALGER)

THESE

pour le Doctorat de l'Université - Mention Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Juin 1972

par

TABBAKH Edmond
Né le 25 Octobre 1944 à ALEP (Syrie)

MEMBRES DU JURY

M^me^ A. BENALLEGUE - NOUREDDINE : Professeur de Clinique Médicale des Enfants ..... Président

M^r^ P. COLONNA : Professeur (Hématologie)

M^r^ G. ILLOUL : Professeur (Gastro - entérologie)

M^me^ S. BENABDALLAH : Maître de Conférence Agrégé (Pédiatrie et Puériculture)

} Juges

UNIVERSITE D'ALGER

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1972 N°

Contribution à l'Etude Clinique et Biologique de LA MALADIE DES CHAINES LOURDES ALPHA CHEZ L'ENFANT

A propos de quatre observations

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MEDICALE DES ENFANTS
(Pr A. BENALLEGUE - NOUREDDINE C.H.U. ALGER)

THESE

pour le Doctorat de l'Université - Mention Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Juin 1972

par

TABBAKH Edmond
Né le 25 Octobre 1944 à ALEP (Syrie)

MEMBRES DU JURY

M^me^ A. BENALLEGUE - NOUREDDINE : Professeur de Clinique Médicale des Enfants ..... Président

M^r^ P. COLONNA : Professeur (Hématologie)

M^r^ G. ILLOUL : Professeur (Gastro - entérologie)

M^me^ S. BENABDALLAH : Maître de Conférence Agrégé (Pédiatrie et Puériculture)

} Juges

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547006_0013

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FAculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'ymmanque.

Je dédie cette thèse

A tous ceux qui,
par leurs sacrifices,
m'ont permis de réaliser
mon rêve
de devenir médecin

A notre Maître et Président de Thèse
Madame le Professeur A. BENALLEGUE

Vous nous avez fait le grand honneur
de nous accueillir parmi vos élèves.
Vous nous avez confié le sujet de cette
thèse dont vous avez guidé pas à pas
la réalisation.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer
ici, notre respectueux attachement
pour la bienveillance que vous nous
avez toujours témoignée.

A nos juges,

Monsieur le Professeur P. COLONNA

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de faire partie de notre jury de thèse.
Vous avez aimablement consenti à nous aider dans notre travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur G.ILLOUL

Nous avons pu apprécier la richesse de votre enseignement.
Vous nous avez toujours accueillis avec la plus extrême bienveillance.
Recevez ici le témoignage de notre gratitude et de notre fidèle admiration.

Madame le Professeur S. BENABDALLAH

Avec vous nous participions tous les jours à la vie du service.
Nous avons pu apprécier votre vaste érudition et votre dynamisme.
Vous avez toujours été pour nous un guide sûr.
Soyez assurée ici de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur M. SELIGMANN

Qui a revu toutes nos lames, et dont le nom restera attaché à la maladie des chaînes lourdes alpha, nous exprimons notre gratitude et notre profond respect.

Nos remerciements vont aussi,

A Monsieur le Docteur J. IRUNBERRY

Sans lequel ce travail n'aurait pu voir le jour.
Nous avons pu apprécier sa rigueur scientifique et ses qualités humaines.

Que son successeur, Monsieur M. ABBADI soit ici remercié d'avoir bien voulu continuer le travail qu'il avait entrepris.

A Monsieur le Professeur J.P. GRANGAUD

Aux Docteurs M. MAZOUNI
S.M. BENBOUZID

Qui se sont interessés à notre travail et qui nous ont cordialement aidés.
Nous leur exprimons toute notre reconnaissance.

A tous nos Maîtres

des Hôpitaux
et de la Faculté de Médecine d'Alger.

I - INTRODUCTION

Le nom de "Maladie des chaînes lourdes alpha" ou "Maladie de Seligmann" est donné actuellement à une maladie de découverte récente, décrite pour la première fois par Seligmann en 1968. En étudiant le sérum d'une jeune femme syrienne atteinte d'un lymphome abdominal particulier appelé improprement "lymphome méditerranéen", l'auteur a établi le profil immunologique caractéristique de l'affection.

Il s'agit d'une gammapathie monoclonale particulière, caractérisée par la sécrétion par les cellules tumorales d'un lymphome du grêle d'une protéine anormale faite de chaînes polypeptidiques analogues à des fragments de chaîne lourde de l'immunoglobuline A (Ig A) et qui, mise en circulation, sera retrouvée au niveau du sérum et des urines par l'analyse immuno-électrophorétique.

Actuellement une vingtaine de cas sont collégiés dans la littérature mondiale. Ces observations concernent des jeunes adultes originaires du pourtour méditerranéen et dont l'âge varie entre 18 et 40 ans.

Malgré le nombre restreint des cas publiés jusqu'à ce jour, on peut dégager quelques critères retrouvés constamment qui permettent de définir la maladie à un triple point de vue :

- clinique
- anatomique
- biologique

a) Cliniquement, le tableau est celui d'un syndrome de malabsorption globale avec 3 signes principaux :

- Diarrhée chronique
- Crises douloureuses abdominales
- Amaigrissement important

b) Anatomiquement, il s'agit d'une atrophie villositaire sévère avec une infiltration plasmocytaire de la lamina propria sur toute la longueur du grêle.

c) Biologiquement, on retrouve par l'analyse immuno-électrophorétique au niveau du sérum, des urines et du liquide intestinal une protéine anormale représentant une partie de la chaîne lourde alpha de l'Ig A, et qui semble être synthétisée par les plasmocytes du grêle.

L'évolution de la maladie semble être constamment fatale après un temps d'évolution variable allant de 7 mois à 6 ans à partir du début des troubles, avec possibilité de rémissions spontanées ou thérapeutiques en général de courte durée.

Cependant parmi les cas publiés en dehors de l'Algérie, un seul semble avoir affecté l'enfant jusqu'à présent.

En Algérie par contre sur 7 cas authentifiés 4 cas concernent des enfants. L'un de ces patients est en rémission clinique depuis plus de 22 mois et a bénéficié de 2 rémissions biologiques, la première ayant duré 7 mois.

Au cours de ce travail, nous présentons l'étude de ces 4 observations princeps chez des enfants d'Algérie dont l'âge varie entre 10 et 14 ans. Nous essayerons ensuite de les comparer avec la maladie des adultes dans la littérature, avant de faire une approche nosologique avec le lymphome méditerranéen et les autres maladies des chaînes lourdes connues actuellement, c'est-à-dire celle des chaînes "gamma" (Ig G) et "mu" (Ig M).

II - HISTORIQUE

La découverte de la maladie des chaînes lourdes alpha en 1968 (48,60) a été suscitée par l'identification récente et presque simultanée de deux affections bien différentes. Il s'agit d'abord de "la maladie des chaînes lourdes gamma", reconnue en 1964, suivie d'une année plus tard par la description du "lymphome méditerranéen".

C'est en effet, en 1964, que FRANKLIN (26) introduit dans le monde des gammapathies monoclonales une nouvelle entité en publiant le premier cas de "maladie des chaînes lourdes gamma". Il s'agit de la découverte, chez un homme de 44 ans atteint d'adénopathies multiples d'une paraprotéine nouvelle apparentée à l'Ig G et qui était dépourvue de chaînes légères kappa et lambda. La moelle osseuse de même que le sang périphérique et les ganglions étaient envahis par une infiltration de cellules lympho-plasmocytaires atypiques. La paraprotéine nouvelle a été alors étudiée de façon très détaillée, et l'on a pu démontrer qu'elle n'était pas un produit de catabolisme de l'Ig G normale mais qu'elle était synthétisée de façon indépendante. Comme sa molécule était dépourvue de chaînes lègères on a alors donné à la maladie le nom de maladie des chaînes "lourdes" gamma, terme qui s'est révélé par la suite inexact puisqu'on a pu démontrer que la protéine pathologique ne représentait qu'une partie seulement de la chaîne lourde d'Ig G.

A la même époque OSSERMAN et TAKATSUKI (42) rapportent 4 observations nouvelles de la même maladie, et depuis, plusieurs autres observations ont été publiées. Il s'agit de malades âgés de 42 à 76 ans d'origines ethniques diverses : Américains, Polonais, Français, Italiens ou Japonais ... (39, 15, 71, 34, 41, 68, 69 bis). On collège aujourd'hui une quinzaine de cas de cette maladie. Dans tous ces cas la paraprotéine anormale est une immuno-globuline de type monoclonal appartenant à une seule sous-classe de chaînes gamma. Tous les malades sont porteurs d'une hémopathie atypique avec une prolifération cellulaire de type lymphoplasmocytaire au niveau de la moelle osseuse, de la rate et des ganglions. Il existe souvent un signe particulier qui peut orienter le clinicien qui est l'hypertrophie de la luette. Le diagnostic positif est fait par les analyses immunochimiques spécifiques.

Dans la préface de la première observation, (26) FRANKLIN avait prévu la possibilité de découverte de syndromes identiques avec des paraprotéines apparentées aux autres types d'immunoglobulines connues.

Cette prophétie devait voir sa réalisation se dessiner par la découverte du lymphome méditerranéen, 2° affection impliquée dans l'origine de la maladie des chaînes alpha.

Ainsi c'est en 1965 que RAMOT et COLL (50) rapportent 13 observations particulières concernant des malades qui présentaient une forme de lymphome de l'intestin jamais décrite auparavant. En effet, ces malades, tous des jeunes adultes de 19 à 35 ans qui sont, soit des Arabes, soit des Israélites orientaux (Séphardim), présentaient un syndrome de malabsorption sévère débutant par une diarrhée avec selles abondantes suivie quelques mois plus tard par des crises douloureuses abdominales diffuses, aboutissant à une altération progressive de l'état général et un amaigrissement important. Dans la phase préterminale apparaissaient des masses abdominales palpables, et l'évolution était toujours mortelle après un à cinq ans d'évolution. Des explorations biologiques montraient qu'il s'agissait d'une malabsorption globale avec une protidémie toujours basse. L'exploration radiologique du grêle montrait un aspect rigide et dilaté du 2° et 3° duodénum avec une image dite de "grêle fonctionnel" : fragmentation de la baryte, irrégularités des plis de la muqueuse sur tout le long du grêle. L'examen anatomique de la muqueuse du grêle pratiqué, soit sur des autopsies, soit sur des pièces de biopsie intestinale, montrait sur toute la longueur du grêle une atrophie villositaire sans atteinte de l'épithélium de revêtement et une hypercellularité au niveau de la lamina propria, faite surtout d'éléments lympho-plasmocytaires.

Ces aspects caractéristiques de tels lymphomes malins paraissaient tout à fait particuliers car dans l'écrasante majorité des cas connus jadis de lymphomes malins et décrits dans la littérature, on ne notait pas de syndrome de malabsorption reconnaissant ces lymphomes pour origine. ROSENBERG (54 bis) en 1961 ne signale aucun syndrome de malabsorption sur 1269 cas de lymphosarcomes. KENT (35), dans une étude faite en 1964 ne retrouve dans la littérature mondiale que 44 cas de lymphomes malins ayant été à l'origine d'une malabsorption. Cependant l'âge des malades de RAMOT ainsi que leur origine ethnique restaient deux éléments particuliers.

EIDELMAN (13), en 1966 rapportait encore 9 nouveaux cas semblables à ceux de RAMOT, survenus chez des jeunes Arabes ou des Israélites orientaux (Séphardim) âgés de 15 à 29 ans (un seul avait 40 ans), et dont la malabsorption était rebelle au régime sans gluten. L'auteur, faisant par ailleurs une revue de la littérature ne retrouve que 32 cas bien documentés de lymphome abdominal se présentant avec un "sprue-syndrome". Ces cas étaient en tous points semblables aux siens sauf en ce qui concerne l'âge moyen des malades évalué à 52 ans alors que celui de ses malades était de 21 ans.

En 1968 SEIJFFERS (57) et SACKS (55) rapportent le cas d'un Israélite sephardim de 21 ans originaire d'Iraq et qui présentait un syndrome de malabsorption sévère avec un type particulier de lymphome du grêle qui se rapprochait des cas déjà décrits par RAMOT et EIDELMAN. Les auteurs proposent alors de dénommer cette nouvelle catégorie de lymphome : " Lymphome méditerranéen" étant donné l'origine ethnique des malades.

Dans la même année JINICH et Col (33) rapportent un nouveau cas de lymphome méditerranéen chez un Israélite de 31 ans issu d'une famille originaire de Syrie.

Dès lors, les nouveaux cas de "lymphome méditerranéen" vont connaitre des études immunologiques approfondies. C'est ainsi qu'en décembre 1968, SELIGMANN (60) annonçait la découverte d'une paraprotéine particulière se rapprochant de l'Ig A au niveau du sang et des urines d'une femme syrienne de 22 ans qui présentait un lymphome de type "méditerranéen" et dont l'étude clinico-pathologique était rapportée par RAMBAUD et COLL (48). Il s'agissait d'une paraprotéine nouvelle qui semblait en relation avec la sous-classe alpha 1 de l'Ig A et qui était dépourvue de chaînes légères kappa ou lambda et de déterminants antigéniques communs avec le fragment Fab. Par ailleurs la synthèse de cette protéine pathologique était démontrée au niveau des cellules tumorales du grêle, par les études immuno-chimiques pratiquées sur des cultures d'échantillons de biopsie du grêle.

Ainsi la maladie dite "lymphome méditerranéen" semblait développer de nouvelles caractéristiques et a été de ce fait nommée "maladie des chaînes lourdes alpha" vu le manque de chaînes légères dans la protéine pathologique qui l'accompagne, par analogie avec la maladie des chaînes lourdes gamma décrite par FRANKLIN.

En 1969, SELIGMANN exposait ses études immuno-chimiques à rpopos de 4 cas de maladie des chaînes lourdes alpha (62), et dans une autre publication de la même année (64), il exposait les anomalies de l'Ig A dans la maladie des chaînes lourdes alpha avec lymphome méditerranéen. En septembre 1969, BOGNEL (9) présentait une observation typique chez un algérien (Kabyle) de 28 ans. Mais c'est en 1970 qu'on constate une flambée de publications de cette nouvelle maladie. C'est ainsi que SELIGMANN dans son article éditorial au début de 1970 parlait de l'authenticité d'une dizaine de cas (59). LAROCHE (58) présentait aussi un autre cas chez une femme Algérienne (Kabyle) de 24 ans qui avait aussi une tuberculose isolée des ganglions mésentériques et une pelvi-spondylite. RAMBAUD (49) publiait une nouvelle observation chez un Eurasien de 25 ans qui n'avait aucune ascendance méditerranéenne, juive ou arabe.

ROGE (53) présentait une observation typique chez un Tunisien de 28 ans où l'on parle pour la première fois d'une triple rémission, clinique, anatomique et immunologique avec un traitement antibiotique de dix mois. Au 4° Congrès Mondial de Gastroentérologie tenu à Copenhague en juillet 1970, les mêmes auteurs des observations sus-mentionnées ont rapporté quatre cas de la maladie. SCOTTO et COLL (56) ont rapporté ensuite une étude ultrastructurale des cellules du lymphome à propos de deux cas de maladie des chaînes lourdes alpha. Enfin tout récemment, en janvier 1972, BONOMO et COLL (7 bis) rapportent trois nouvelles observations de la même maladie survenue chez des femmes italiennes âgées respectivement de 21, 44 et 23 ans, habitant la région de Bari sur la côte Adriatique et n'ayant aucune ascendance arabe ou juive.

En Algérie 7 cas ont été authentifiés depuis 1968. Trois d'entre eux ont déjà été l'objet d'une publication en 1970 (32). Parmi ces sept cas, 4 concernent des enfants âgés de 10 à 14 ans et trois jeunes adultes de moins de 30 ans.

La prophétie de FRANKLIN sur la découverte d'autres maladies des chaînes lourdes s'est donc réalisée pour l'Ig A. Plus récemment, elle s'est aussi réalisée pour l'Ig M. En effet FORTE et COLL (19) ont décrit en 1970, la première observation de maladie des chaînes lourdes mu chez un caucasien de 60 ans porteur d'une leucémie lymphoïde chronique ; il présentait une protéine pathologique apparentée à un fragment d'Ig M avec une quantité de chaînes légères kappa retrouvée aussi dans les urines sous forme de protéine de Bence-Jones. BALLARD (2) décrivait dans la même année un 2ème cas identique chez un Américain de 59 ans. Dans ces cas uniques jusqu'à ce jour, on retrouve par ailleurs une diminution de taux des Ig G et Ig A dans le sérum. Cliniquement, à côté d'une leucémie lymphoïde chronique, il existait une amylose dans les 2 cas. La moelle montrait une prolifération des lymphocytes et des plasmocytes avec une diminution des lignées rouges et granuleuses.

L'avenir verra peut-être la révélation d'anomalies identiques au niveau des autres immunoglobulines connues Ig D et Ig E.

III - MATERIEL D'ETUDE

A/ Les observations des enfants algériens

a) Observation n° 1

- L'enfant I. Omar, âgé de 13 ans, de sexe masculin, écolier Arabe, originaire de Chebli (Algérois) et y résidant, est hospitalisé à la Clinique d'Hématologie-Réanimation du C.H.U. d'Alger le 25 Avril 1968 pour syndrome polyuro-polydypsique avec un état de dénutrition grave.
- Les premiers troubles semblent remonter à 15 mois plus tôt. Le 26 janvier 1967, le malade est hospitalisé dans un hopital périphérique d'Alger (Béni-Messous) avec le diagnostic de péritonite tuberculeuse. L'hospitalisation dure 9 mois pendant lesquels le malade est traité par l'Isoniazide, traitement qui sera continué en ambulatoire après sa sortie de l'hopital alors que son état parait amélioré.
- Trois mois plus tard, un syndrome diarrhéique s'installe et va évoluer pendant deux mois au bout desquels le malade est hospitalisé à nouveau à la clinique des maladies infectieuses. Au cours de cette hospitalisation, on découvre un syndrome polyuro-polydypsique ce qui entraine l'évacuation du malade dans le service d'Endocrinologie du Centre Pierre et Marie Curie. Cependant, devant son état de cachexie grave le malade est évacué à la clinique d'Hématologie-Rénaimation.
- Dans les antécédents familiaux on ne note rien de particulier.
- A son admission le malade était en état cachectique : de taille normale pour son âge, il ne pesait que 19, Kg 600. Il n'était pas fébrile, mais on notait nn état de deshydration importante due à l'émission de nombreuses selles par jour, et à une diurèse très élevée oscillant entre 5 et 6 litres par jour. On notait par ailleurs une polydypsie de 4-5 litres par jour. Cette polydypsie était, d'après le malade, d'apparition précoce, précédant celle de la diarrhée. L'abdomen était ballonné et empâté. On ne notait pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie ni d'adénopathies superficielles. Le pouls battait à 96 pulsations par minute. La tension artérielle était de 9/6 cm. de mercure. L'examen des autres appareils paraissait normal.

- Les explorations biologiques montraient :

. au niveau du sang : une hyperleucocytose à 16000 dont 62 % de polynucléaires neutrophiles, 15 % de lymphocytes et 3 % de monocytes. Pas d'anémie. Hématocrite à 45 %. Glycémie, lipémie et urémie dans les limites de la normale. Créatinémie : 6,4 mg/l. Réserve alcaline : à 47 volumes.

. au niveau des urines, on notait :
un taux d'urée à 10 g/24 h avec une clearance uréique variant entre 66 et 72 ml/minute.
une oligosthénurie (densité urinaire 1000 - 1005) ainsi que des traces de protidurie. Pas de glucosurie ni d'acétonurie.

. l'examen du liquide céphalo-rachidien était normal. L'intradermo-réaction à 10 unités était négative.

. les tests endocriniens pratiqués en vue de l'exploration du syndrome polyuro-polydysique montraient que la diurèse était sensible à l'action de l'hydrocortisone injectée à la dose de 100 mg par voie veineuse associée à la vasopressine per-nasale et qu'elle chutait alors à 1,200 litre alors que la vasopressine seule injectée en intra-musculaire n'avait pas d'action, tandis que l'arrêt de l'hydrocortisone entrainait la reprise de la diurèse.

- Malheureusement les explorations n'ont pu être poursuivies puisque l'hospitalisation n'a duré qu'une dizaine de jours au cours desquels l'état général du malade restait très altéré, et le 5 Mai 1968 celui-ci devait quitter l'hopital à la demande de ses parents. Il fut perdu de vue malgré les convocations répétées adressées à la famille.

- L'examen capital est l'analyse des protides sériques : la protidémie est à 51,50 g/l ; l'électrophorèse sur cellulose montre un abaissement de l'albumine à 42,85 %, un abaissement du rapport A/G = 0,93, un excès des alpha-2-globulines (7,25 g/l), une diminution des béta (7,25 g/l) et des gammaglobulines (9,15 g/l). L'analyse immuno-électrophorétique montre la présence d'une ligne anormale de spécificité Ig A : dans l'examen effectué à l'aide d'un immunsérum anto-sérum humain normal, on aperçoit une ligne allongée (Fig. 1) dont l'extrémité lente croise nettement la ligne d'Ig G.

: dans l'examen effectué à l'aide d'un immunsérum spécifique anti Ig A (Fig. 2), on note une ligne allongée très particulière qui laisse apparaitre dans sa concavité une faible ligne de précipitation qui semble correspondre à l'Ig A normale. Par ailleurs, l'analyse immunoélectrophorétique montrait la grande pauvreté en immunoglobulines normales Ig G et Ig M et en béta 1 C.

- Malgré la constatation d'une légère protidurie, l'analyse immunoélectrophorétique de l'urine n'a pas été pratiquée (Rappelons qu'à cette époque la maladie n'avait pas encore été identifiée par SELIGMANN).
- Ainsi, repérée par la précipitation avec un immunsérum polyvalent puis identifiée par un immunsérum spécifique anti Ig A, cette protéine pathologique devait plus tard (Octobre 1969) être soumise à une exploration plus poussée par le Professeur SELIGMANN qui a effectué l'analyse immuno-électrophorétique avec des immunsérums spécifiques anti-chaînes légères kappa et lambda et démontré que cette paraprotéine ne présentait pas de ligne de précipitation vis à vis des chaînes légères, elle en était donc dépourvue. Par ailleurs, elle était antigéniquement identique à une protéine purifiée de maladie des chaînes alpha déjà reconnue et avec qui elle a montré une ligne de précipitation. De plus l'expérience a pu déterminer la sous-classe de chaînes alpha de la protéine anormale : il s'agissait de la sous-classe alpha 1.

En résumé :

Il s'agit d'un garçon de 13 ans admis avec un état de dénutrition grave consécutif à un syndrome diarrhéique évoluant depuis 2 mois. Dans les antécédents on note 15 mois plus tôt une hospitalisation ayant duré 9 mois pour une suspicion de péritonite tuberculeuse n'ayant pas fait sa preuve bactériologique. A l'admission on note une diarrhée avec un syndrome polyurpolydypsique, un abdomen ballonné et empaté. Les examens biologiques montrent surtout une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles et une discrète protidurie. L'hospitalisation ne dure que 10 jours au cours desquels le malade ne reçoit qu'un traitement symptomatique sans aucune amélioration. Le diagnostic a été fait de façon rétrospective.

b) <u>Observation n° 2</u>

- L'enfant M. Zahia, de sexe féminin, agée de 12 ans, originaire de Sétif (Est Algérien), Arabe, résidant à Alger depuis quelques mois, entre à la clinique médicale des enfants de l'Hopital Parnet le 13 Juillet 1968 pour suspicion de péritonite tuberculeuse.
- Les premiers troubles semblent remonter à un an plus tôt où, en Juillet 1967, la malade a présenté des troubles digestifs marqués par des douleurs abdominales diffuses, une diarrhée faite de 5 à 6 selles par jour alternant avec des périodes de constipation et des vomissements.

Hospitalisée à deux reprises à l'hopital civil de Sétif respectivement pendant 4 et 16 jours, son état ne s'améliorait que de façon transitoire. Une nouvelle crise diarrhéique accompagnée de vomissements et de douleurs abdominales survient en juin 1968 pour laquelle la malade a été traitée à titre ambulatoire sans résultat satisfaisant.

- Dans les antécédents, on ne note rien de particulier chez la malade, notament en ce qui concerne l'appareil digestif. Vaccinée au BCG en mai 1968 de façon indiscriminée. Elle est l'ainée d'une famille composée de 8 frères et soeurs, tous en bonne santé apparente. Les parents qui ne sont pas consanguins sont vivants et en bonne santé. Enfin, on ne retrouve pas de notion de contage tuberculeux

- A son admission l'enfant est très amaigrie : de taille normale pour son âge, elle ne pèse que 28, Kg 900. Apyrétique, son pouls bat à 84 pulsations par minute et sa tension artérielle est de 12/7 cm de mercure. La palpation profonde provoque une douleur de faible intensité au niveau du creux épigastrique et de l'hypochondre gauche. Cependant l'on ne retrouve pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie, ni d'adénopathies superficielles. Le reste de l'examen n'offre par ailleurs rien de particulier.

- Les explorations biologiques montrent :

  . au niveau du sang : une hyperleucocytose à 16800 dont 64 % de polycucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 1 % de monocytes et 34 % de lymphocytes. Il n'y a pas d'anémie, l'hémalochrite est à 44 %. La vitesse de sédimentation est légérement élevée à 22 pour la première heure et 45 pour la 2ème. L'hémoglobine est à 90 %. La glycémie est à 0,80 g/l. La cholestérolémie est abaissée à 0,96 g/l. Les tests hépathiques sont par ailleurs dans les limites de la normale.

  . Au niveau des urines, on ne note pas de protidurie ni de sucres réducteurs. Les selles dépourvues de parasites présentent une flore microbienne banale. Enfin l'intradermoréaction à 10 unités de tuberculine s'est révélée positive avec un diamètre dépassant 6 mm

- Les explorations radiologiques montrent un cliché thoracique normal et un abdomen sans préparation d'aspect banal.

- L'évolution va être émaillée de crises sur un fond de fièvre, de douleurs abdominales, de diarrhée et de vomissements.

En effet, si pendant les deux premières semaines, les troubles digestifs ont fini par régresser sous l'effet d'un traitement symptomatique, par contre le poids de la malade a légérement diminué. Le 8 août 1968, une nouvelle crise diarrhéique survient avec vomissements, douleurs abdominales et fièvre à 40° 8C. La chute de poids est alors aggravée. Mais quelques jours plus tard tout rentre dans l'ordre avec un traitement symptomatique. L'hémoculture et la copraculture n'ont pas révélé de germes. Le 28 août les douleurs abdominales réapparaissent et l'examen retrouve alors une lame d'ascite dont la ponction ramène 10 ml de liquide jaune-citrin Rivalta positif, riche en lymphocytes et en albumine. La culture n'y retrouve pas de bacille tuberculeux. Le 2 septembre, surviennent à nouveau des douleurs abdominales intenses localisées surtout à l'hypocondre gauche, suivies 2 jours plus tard de vomissements alimentaires. La palpation douce de l'abdomen, souple par ailleurs, localise la douleur au niveau du creux épigastrique et de la région périombilicale. Une nouvelle ponction d'ascite ramène 15 ml de liquide jaune-citrin de même composition que le précédent et dont la mise en culture ne retrouve toujours pas le BK. Toutefois un traitement anti-tuberculeux est institué avec de l'Isoniazide (2 cp à 150 mg/jour), de l'Ethionamide (2 cp à 250 mg/jour) et de la Streptomycine (750 mg/jour), associé à la Prednisone (1) à raison de 1 mg/Kg de poids et par jour. Le 14 septembre un empatement douloureux est perçu à la palpation de la région périombilicale. On double alors la dose de Prednisone (1) (2 mg/Kg/jour).
Deux semaines plus tard, l'état général est considérablement amélioré, le poids est augmenté de 3 Kg, les douleurs abdominales et les troubles digestifs ont disparu et le "gateau" péritonéal n'est plus perçu. La vitesse de sédimentation est alors de 2/7. On amorçe alors la diminution progressive de la dose des corticoïdes. Le 14 octobre la Streptomycine est relayée par le P.A.S. à la dose de 9 g/jour. L'amélioration persiste jusqu'au 7 novembre, mais à partir de ce jour on assiste à une reprise des troubles digestifs marquée par des vomissements, des selles diarrhéiques, douleurs abdominales avec empatement abdominal douloureux. Le 20 octobre, la fièvre monte à 39° 5 C. accompagnée de vertiges, de douleurs lombo-abdominales intenses, diarrhée et vomissements. La palpation révèle une petite masse douloureuse sous-ombilicale. Les taux d'amylasémie et d'amylasurie sont normaux. L'hémoculture de même que la coproculture restent stériles.

(1) La Prednisone a été utilisée sous forme de Cortancyl (Laboratoires ROUSSEL)

Le 23 novembre, devant la persistance des troubles digestifs et l'aggravation de l'état général, on est obligé de recourir à la voie veineuse pour assurer l'administration des médicaments antituberculeux.
Le 30 novembre, on assiste à une nouvelle crise douloureuse avec fièvre à 38° 2C, diarrhée sanglante et vomissements. Le poids est alors de 26 Kg, 500. Dans le sang on note une hyperleucocytose à 65800 dont 72 % de polynucléaires neutrophiles. La dose de Prednisone qui était alors de 15 mg est augmentée à 25 mg par jour.
LE 5 décembre la malade est apyrétique et ne présente plus de troubles digestifs. Cependant un empatement net persiste dans la région para-ombilicale gauche.
Le 12 décembre la fièvre remonte à 39° 5C, accompagnée de douleurs lombo-abdominales intenses rebelles aux antispasmodiques et des vomissements, une constipation devant remplacer la diarrhée. Cette crise va durer jusqu'au 19 décembre 1968 date à laquelle la malade quitte l'hopital à la demande de ses parents. Elle pèse alors 25 Kg 100 et présente au niveau de la région périombilicale une masse douloureuse, grossièrement arrondie, mesurant 10 cm sur 11, adhérente aux plans profonds mais non adhérente à la peau. Dans le sang on notait alors une forte hyperleucocytose à 78200 dont 74 % de polynucléaires neutrophiles. Quelques semaines plus tard on apprend que la malade est décédée dans son foyer.

- Les explorations concernant les protides sériques et urinaires ont donné les résultats suivants :
La protidémie est de 56 g/l ; l'électrophorése sur cellulose accuse une augmentation des alpha 2 globulines avec une certaine diminution de l'albumine et des gamma-globulines (6,70 g/l) ; l'analyse immuno-électrophorétique révèle une ligne anormale apparentée à l'Ig A. L'examen effectué à l'aide d'un immun-sérum anti-sérum humain normal montre une ligne allongée cathodique croisant nettement celle de l'Ig G. L'examen effectué à l'aide d'un immunsérum spécifique anti-Ig A laisse apparaitre (Fig. 3) une ligne allongée très lente ne contenant pas dans sa concavité des traces d'Ig A normale visible. Il s'agit donc d'une protéine anormale apparentée à l'Ig A.
Au niveau des urines, une protidurie élevée à 4,60 g/l a été trouvée sur un prélèvement effectué en décembre 1968 et dont l'analyse immunc-électrophorétique montre qu'elle est de type Glomérulaire peu sélectif et permet de mettre en évidence parmi les fractions éliminées une ligne Ig A présentant exactement le même aspect que dans le sérum.

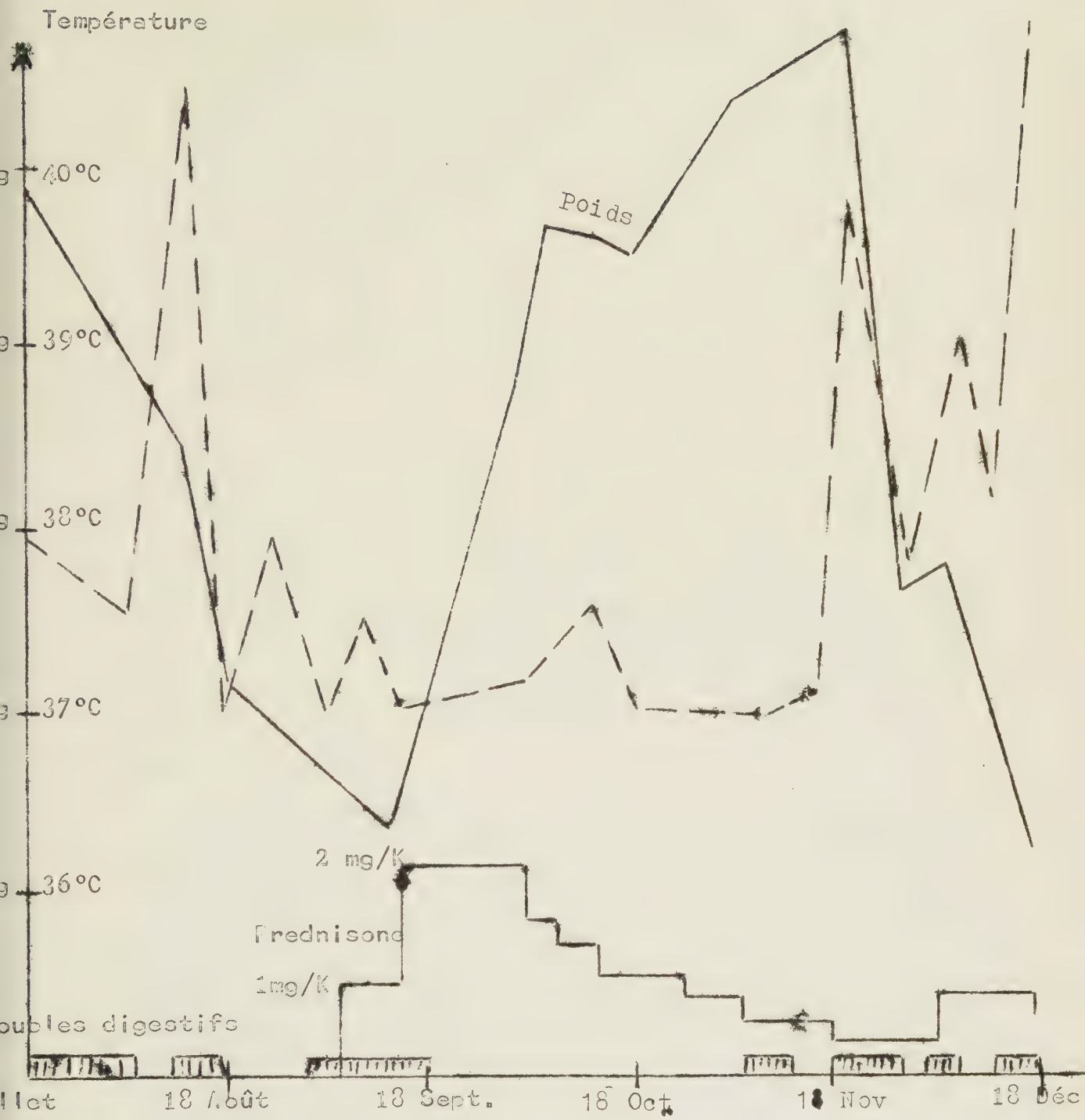


TABLEAU N° 1 - A

Evolution des troubles digestifs, de la température et du poids sous l'effet de la corticothérapie (cas n° 2)

- En octobre 1969 SELIGMANN devait prouver par des analyses immunochimiques plus approfondies que cette paraprotéine était dépourvue de chaînes légères kappa et lambda puisqu'elle ne précipitant pas avec les immunsérums spécifiques anti-chaînes légères, et qu'il s'agissait bien de la protéine de la maladie des chaînes lourdes alpha puisqu'elle était antigéniquement identique à une protéine purifiée de la maladie isolée d'un malade déjà connu (Fig. 4). On a pu démontrer par ailleurs qu'elle appartenait à la sous-classe alpha 1 de l'Ig A.

- L'enquête familiale menée par l'analyse immuno-électrophorétique des protides sériques chez les 2 parents de la malade, ses 7 frères et soeurs ainsi que chez 8 de ses cousins germains en vue de retrouver la protéine anormale, était négative.

En résumé :

Il s'agit d'une fillette de 12 ans admise pour suspicion de péritonite tuberculeuse. Elle souffre de troubles digestifs sous fonds de diarrhée, vomissements, et douleurs abdominales depuis un an, ayant entrainé un amaigrissement important. Les examens biologiques retrouvent une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles, mais pas d'anémie ni de protidurie. Le traitement par les corticoïdes n'a eu d'effet que lorsque ceux-ci étaient à forte dose. La malade est décédée après 18 mois d'évolution totale. Le diagnostic a été fait de façon rétrospective.

c) Observation n° 3

- L'enfant B. Bahia, de sexe féminin, âgée de 12 ans, écolière, Arabe, originaire de l'Arba (Algérois) et y résidant est hospitalisée à la Clinique Médicale des enfants de l'hopital Parnet le 2 mars 1970 pour météorisme abdominal, diarrhée et matité des flancs évoquant une ascite.

- Les premiers symptômes semblent remonter à 2 ans plus tôt (1968) marqués par des troubles digestifs à type de diarrhée liquide accompagnée de douleurs abdominales qui ont motivé une consultation et un traitement ambulatoire. Quelques jours plus tard la malade émet des anneaux blanchâtres de Plathelminte, puis expulse un Toenia d'un mètre de long. Cependant les troubles digestifs persistent, motivant des consultations répétées sans résultat. Le 22 février 1970 à la suite d'une recrudescence des symtômes, accompagnés d'un ballonnement abdominal, les parents consultent un médecin qui leur conseille l'hospitalisation.

- Dans les antécédents personnels on note un retard du développement staturo-pondéral constaté par les parents depuis la naissance. A l'âge de 3 ans, la malade a contracté la rougeole. Elle a été vaccinée au BCG à l'âge de 6 ans.

- Dans les antécédents familiaux on note une consanguinité des parents. Le père âgé de 47 ans (1,m62) est chauffeur de taxi ; il aurait présenté en 1968 une lithiase urinaire guérie sans intervention chirurgicale. La mère âgée de 32 ans (1,m57), sans profession, est en bon état de santé apparente. La fratrie est composée de 6 garçons et 5 filles tous en bonne santé. La malade est la 7ème de cette fratrie.

- A son admission dans le service, l'enfant est en état général relativement bien conservé. Cependant, on note un important retard staturo-pondéral, car pour un âge de 12 ans, elle ne mesure que 1,m20 et ne pèse que 21,Kg 600, son âge apparent est donc delui d'un enfant de 7 ans 1/2. Apyrétique, son pouls bat à 80 pulsations par minute, sa tension artérielle est à 11/6 cm de mercure. La palpation abdominale révèle l'existence de deux masses profondes para-ombilicales gauches, mal limitées, grossièrement arrondies et discrétement douloureuses. Par ailleurs on note une matité des flancs faisant suspecter une ascite, cependant la ponction ne ramène pas de liquide. Le reste de l'axamen n'offre rien de particulier, et surtout on ne note ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni adénopathies superficielles.

- Les explorations biologiques pratiquées à l'entrée révèlent :

. au niveau du sang périphérique : une légère hyperleucocytose à 10600/mm3 avec 72 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 3 % de monocytes et 24 % de lyphocytes. Il n'existe pas d'anémie. Le taux des plaquettes est à 171.000/mm3. La vitesse de sédimentation est élevée à 104 mm pour la première heure, 122 mm pour la 2ème. Le taux de prothrombine est à 75 %. L'urémie, la glycémie, la calcémie et la protidémie sont dans les limites de la normale. L'examen du frottis sanguin montre une anisocytose avec légère hypochromie.

. le frottis médullaire montre une grande densité cellulaire, une érythropoïèse légérement déprimée à 16 % environ, une lymphoblastose à 20-25 % et de rares ostéoclastes.

. l'examen des urines ne retrouve ni protidurie ni glucosurie. L'analyse cyto-bactériologique urinaire est normale.

. au niveau des selles, l'examen parasitologique est négatif, cependant la coproculture révèle du Pyocianique et le résidu de la digestion contient de rares fibres musculaires mais pas de globules graisseux.

. par ailleurs, la recherche du BK dans 6 tubages gastriques reste négative. L'intradermo-réaction à 10 unités de tuberculine est positive à 7 mm. Le test à la sueur fait à 3 reprises est négatif.

- Les explorations radiologiques révèlent une image thoracique sans anomalies. L'abdomen sans préparation montre une distension gazeuse de l'angle colique droit. Le transit du grêle découvre une lenteur de l'évacuation : la baryte persiste dans l'estomac et le jéjunum 7 heures après l'injection. On remarque aussi un épaississement des plis de la muqueuse, des images lacunaires et des images de spasme localisé. Le contenu du grêle est en général très irrégulier. En somme, l'aspect correspond à celui décrit comme image de "grêle fonctionnel" . L'urographie intraveineuse montre un appareil urinaire de silhouette et de fonction normales. Enfin, la radiographie du squelette ne montre aucune anomalie notable.

- Les explorations concernant les protides sériques et urinaires ont donné les résultats suivants à l'entrée : le taux des protides est à 78 g/l. L'électrophorèse des protides sériques montre une diminution importante de l'albumine (36%), une forte augmentation des bétaglobulines (38%) et une légère diminution des gammaglobulines (14 %). Un 2ème échantillon prélevé en même temps a montré à l'électrophorèse un gros bloc peu différencié des béta-gamma-globulines. L'immuno-électrophorèse sérique a montré un net accroissement de la pré-albumine, de l'haptoglobine et de la béta 1 - C, une longue ligne de l'Ig A très caractéristique croisant nettement la ligne de l'Ig G avec échantillon d'immun-sérum anti-sérum humain normal. Dans l'examen effectué à l'aide d'un immunsérum spécifique anti-Ig A, on note une ligne allongée (Fig.5) anormale qui laisse apparaitre dans sa concavité une faible ligne correspondant à l'Ig A normale Cet aspect très caractéristique, comparé aux échantillons de maladie des chaînes lourdes alpha précédemment authentifiés faisait hautement suspecter la maladie chez cet enfant. Le diagnostic en fut confirmé ultérieurement le 6 avril par le Professeur SELIGMANN. Par ailleurs, au niveau des urines, malgré l'absence de protidurie à l'examen chimique de routine une forte concentration des urines a montré à l'immunoélectrophorèse un tracé de filtration de type physiologique. L'extrait s'est révélé renfermer une proportion importante de l'Ig A. Cette Ig A apparaissait sous forme d'un double trait de précipitation, pratiquement superposable à l'échantillon sérique avec un immun-sérum spécifique anti-Ig A.

- L'évolution de la maladie va être ensuite caractérisée par une série de rémissions-rechutes. C'est ainsi que le 13 mars 1970, 11 jours après son admission et malgré le traitement symptomatique, la malade accuse un mauvais état général, sa diarrhée persiste et son poids tombe à 20 Kg. Le 23 mars, des douleurs épigastriques surviennent, et le lendemain on s'aperçoit que les masses abdominales sont plus superficielles et paraissent empâtées et adhérentes aux plans profonds, traduisant une expansion du processus tumoral ce qui oblige à commencer le traitement sans attendre la confirmation du diagnostic biologique : polychimiothérapie à base de 6 Mercaptopurine (2 mg/Kg/jour) per os et sulfate de Vinblastine en perfusion intra-veineuse à raison de 0,20 mg/Kg de poids et par semaine au début, associée à la corticothérapie à base de Prednisone à la dose de 3 mg/Kg de poids et par jour, per os.
Quelques jours plus tard, le 2 avril, l'état de l'enfant est nettement amélioré avec une légère prise de poids, disparition des troubles digestifs et des douleurs abdominales ainsi qu'une nette diminution du volume des masses tumorales.
Le 14 avril, l'amélioration de l'état général est spectaculaire, l'enfant est plus vivante, n'accuse aucune douleur, son poids est augmenté ; les masses tumorales ont diminué sensiblement se réduisant à un petit noyau sus- et para-ombilical gauche non douloureux à la palpation profonde. La dose de Vinblastine augmentée à 0,35 mg/Kg/semaine sera maintenue à cette quantité.
Le 28 avril on ne perçoit plus aucune trace de tumeur à la palpation de l'abdomen, de même qu'il n'existe pas de troubles digestifs.
Le 30 avril l'examen immunoélectrophorétique des protides retrouve les mêmes anomalies que celui du début, malgré l'apparente rémission clinique.
Le 21 mai on constate la réapparition d'une masse tumorale de 4 cm de diamètre environ, au niveau de la région para-ombilicale droite. Par ailleurs, l'examen révèle la survenue d'une dermatose ichtyosiforme avec amyotrophie au niveau des membres inférieurs ; on arrête ce jour le traitement par la 6 -Mercaptopurine et la Vinblastine qui sont alors relayés par le Chlorambucil à raison de 0,2 mg/Kg par jour, per os, et l'on amorce par ailleurs la baisse progressive des doses de Prednisone.
Le 16 juin, l'état général est amélioré, le poids est modérément augmenté, la vitesse de sédimentation est abaissée à 21/43, mais l'hyperleucocytose persiste avec un chiffre de 17000 dont 78 % de polynucléaires neutrophiles et 17 % de lymphocytes.
Le 23 juillet une 2ème cure de Vinblastine est entreprise à la dose de 0,30 mg par semaine en perfusion veineuse.

Le 13 août l'enfant est en excellent état général, son poids est augmenté de 3 Kg, elle n'accuse aucune douleur et l'examen ne retrouve plus trace des masses tumorales abdominales.
Le 8 septembre 1970, l'enfant quitte l'hôpital après 8 mois d'hospitalisation. Son poids est alors de 22 Kg,500 et elle n'accuse aucun trouble fonctionnel. L'examen physique est strictement normal. La vitesse de sédimentation est de 20/42, le taux des leucocytes est de 9600 dont 69 % de polynucléaires neutrophiles et 28 % de lymphocytes. Le traitement sera poursuivi à titre externe par le Chlorambucil à 0,2 mg/Kg/jour et la Prednisone à raison de 10 mG/jour.
Dix jours plus tard, lors de la prmière visite de contrôle l'enfant se porte bien et sa formule sanguine est normale.
Un mois après la sortie, l'enfant est réhospitalisée pour bilan : son poids est alors de 23 Kg,800, sa taille de 1,m20 inchangée, l'examen physique est normal et les explorations biologiques montrent une formule sanguine normale, une vitesse de sédimentation à 10/26 tandis que l'immuno-électrophorèse des protides sériques montre que la protéine pathologique bien qu'ayant beaucoup diminué persiste encore dans le sérum.
Dès lors, l'amélioration clinique va se poursuivre, et le 17 mars 1971 le poids de l'enfant atteint 25 Kg, sa taille 1,m 22, et l'immuno-électrophorèse pratiquée ce jour ne montre plus aucune trace de la protéine pathologique (Fig. 6) ; le sérum est envoyé alors au Professeur SELIGMANN qui confirme la rémission biologique par les examens immunologiques spécifiques. Dès lors la Prednisone est arrêtée et le traitement est poursuivi avec le Chlorambucil uniquement à la dose de 0,2 mg/Kg/jour.
Cette double rémission clinique et biologique va alors se poursuivre pendant 8 mois au bout desquels l'analyse immuno-électrophorétique des protides séniques va montrer la réapparition de la protéine pathologique avec toutefois un taux d'Ig A normale non négligeable, cependant l'état clinique de la malade est très satisfaisant, son poids continue à s'améliorer de même que sa taille, avec une formule sanguine et une vitesse de sédimentation toujours normales.
Au mois de janvier 1972, le traitement par le Chlorambucil est arrêté, et l'on entame une 3ème cure de velbé avec 5 mg/semaine au départ par voie intraveineuse, associée à la 6 - Mercaptopurine à la dose de 75 mg/jour. Cette cure dure 6 semaines, à la suitedesquelles une étude immunologique du sérum a montré la disparition totale de la protéine pathologique faisant ainsi parler d'une 2ème rémission biologique associée à la rémission clinique qui dure depuis juillet 1970.

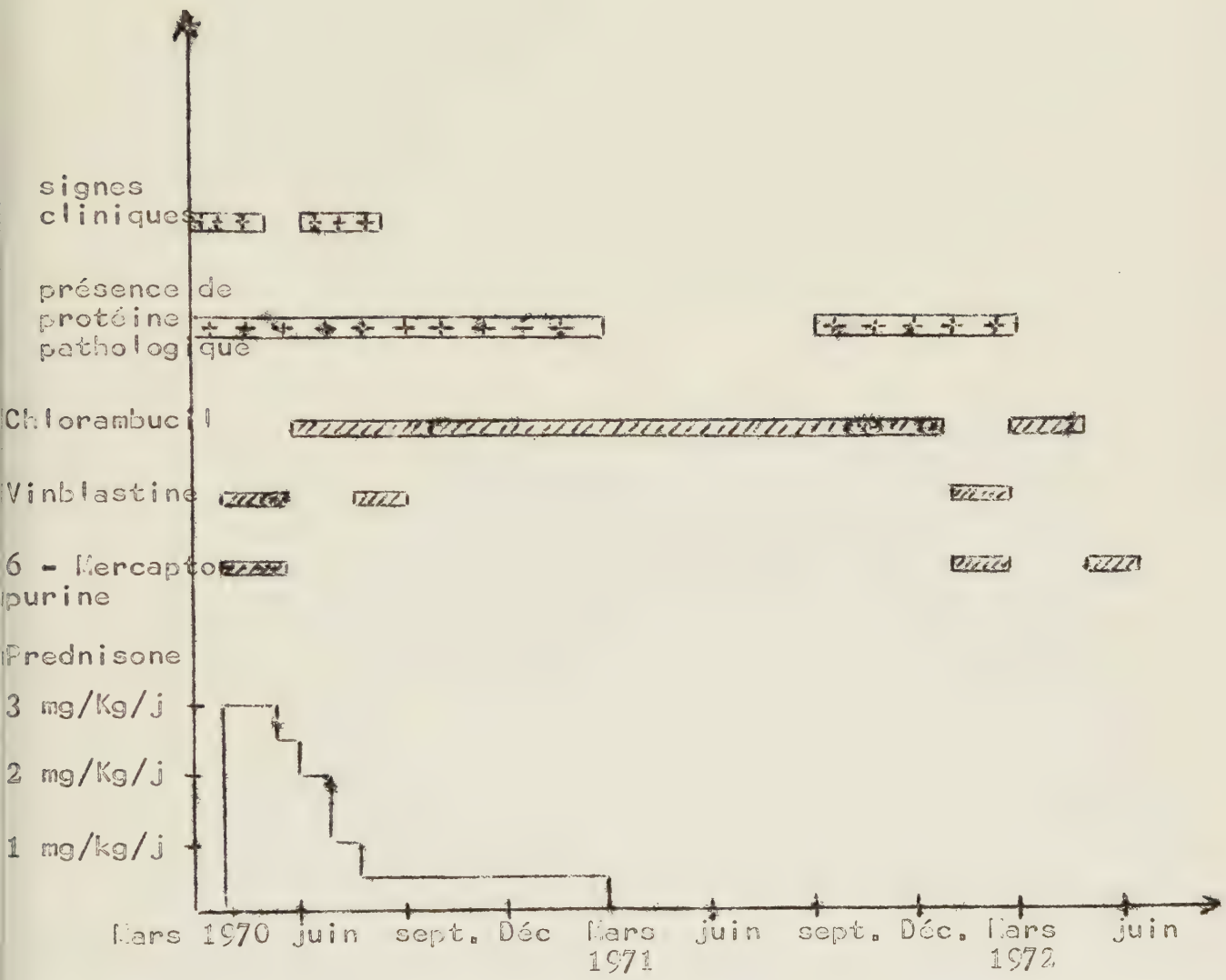


TABLEAU N° 1 - B

Evolution clinique et biologique sous traitement (cas n° 3)

A l'arrêt de la cure le relai est pris par le Chlorambucil à nouveau pendant 2 mois puis une nouvelle cure de 6 - Mercaptopurine est instituée à la même dose que précédemment pour une durée de 45 jours, alors que l'enfant se trouve toujours en parfait état de santé.

- Une étude immuno-électrophorètique des protides sériques a été pratiquée chez les 2 parents de la malade ainsi que ses 10 frères et soeurs, mais n'a pas révélé la présence d'Ig A anormale. Par contre on a constaté qu'aucun de ces sérums n'était tout à fait normal : il y avait soit augmentation des alpha 2, soit augmentation des gamma, soit des deux à la fois.
Par ailleurs 2 enfants de la famille avaient une Ig A diminuée et 4 autres une Ig A fortement diminuée : ceux-ci étant les autre plus jeunes de la famille.
Enfin le père présentait une nette augmentation du taux de l'Ig A normale.

En résumé :

Il s'agit d'une fillette de 12 ans qui souffre depuis 2 ans de troubles digestifs à type de diarrhée et de douleurs abdominales. A l'admission, on retrouve deux masses abdominales profondes peu douloureuses. Les examens biologiques retrouvent des signes de malabsorption intestinale, une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles et une légère protidurie. Le traitement associant corticothérapie à fortes doses et polychimiothérapie, a pu assurer une longue rémission clinique couplée à 2 reprises de rémission biologique.

d) Observation n° 4

- L'enfant A. Rabah de sexe masculin, âgé de 15 ans, écolier, Kabyle, originaire de Draa el Mizan (Grande-Kabylie), résidant à Alger depuis 8 ans, est hospitalisé à la clinique d'Hématologie-Réanimation du C.H.U. d'Alger le 14 septembre 1970 pour diarrhée et amaigrissement important.
- Les premiers troubles remontent au mois de juin 1969, marqués par une anorexie et des douleurs abdominales post-prandiales siégeant dans la région péri-ombilicale. Un syndrome dysentérique marqué par l'émission de nombreuses selles liquides par jour, apparait au mois d'août 1969 ce qui nécessite l'hospitalisation à la clinique des maladies infectieuses d'Alger. Durant cette hospitalisation qui a duré 20 jours, le malade a présenté des selles liquides sanglantes et purulentes sans qu'on puisse isoler de germes ou de parasites à l'examen coprologique.

On notait cependant une hyperleucocytose à 60.000 G.B. par mm3 au niveau du sang périphérique.
Le 28 août, le malade est évacué à la Clinique d'Hématologie-Réanimation du C.H.U. de Mustapha. Il est alors en mauvais état général ne pesant que 30 Kg pour une taille de 1,m50 et présente des signes de deshydratation importante. Apyrétique, sa tension artérielle est de 9/4 cm de mercure. Il émet des selles diarrhéiques glaireuses striées de sang et présente un abdomen distendu, douloureux à la palpation profonde avec un net gargouillement au flanc gauche. Le foie est modérément augmenté de volume débordant de 2 cm le rebord costal droit. L'examen des selles retrouve une giardiase, et le lavement baryté révèle un méga-dolichocolon alors que la rectoscopie est anormale. Enfin, au niveau du sérum l'analyse immuno-électrophorétique révèle une diminution de l'orosomucoïde, une forte augmentation de l'haptoglobine et de l'alpha 2 M, ainsi qu'une forte diminution des Ig G et Ig A ; cette dernière apparaissant toutefois en position normale.
Traitée par la Sulfaguanidine, la diarrhée cède au bout d'une semaine, et le 19 septembre le malade sort avec un état général amélioré tandis que son poids demeurait stationnaire. Il gardait une hyperleucocytose à 19000. Cependant, une semaine plus tard la diarrhée devait reprendre, accompagnée de vomissements et de douleurs abdominales, ce qui nécessite une hospitalisation de trois semaines dans une clinique privée où un traitement symptomatique est institué amenant une régression partielle des troubles. En mars 1970, une nouvelle hospitalisation s'impose dans la même clinique, toujours pour les mêmes symptômes aggravés cette fois par une asthénie et un amaigrissement importants.
Le séjour en clinique dure 2 mois au bout desquels l'état de l'enfant n'est que légérement amélioré.
De mars à septembre 1970, l'enfant accuse des périodes de crises diarrhéiques fréquentes toujours accompagnées de douleurs abdominales avec un amaigrissement s'aggravant sans cesse.

- Dans les antécédents personnels de l'enfant, on ne note rien de particulier avant le mois de juin 1969 et surtout pas de troubles digestifs. Vacciné au BCG à l'âge de 13 ans.

- Dans les antécédents de sa famille, qui comporte, outre les 2 parents, onze frères et soeurs, on ne note aucun trouble particulier. Les parents ne sont pas consanguins et il n'existe de notion de contage familial.

(pas)

- L'examen de l'enfant le jour de son admission en septembre 1970 retrouve un état de cachexie grave; son poids n'excédant pas 28 Kg,500 pour une taille de 1,m50 ; il est pâle et présente des oedèmes de type hypoprotidémique au niveau des membres inférieurs, prédominant du côté droit, ces eodèmes étant mous, blancs et gardant le godet. L'auscultation pulmonaire révèle des râles sibilants et ronflants dans les deux champs pulmonaires. Le coeur bat à 120 pulsations/ minute. Il existe une fébricule à 38° 2. Le reste de l'examen est entièrement normal, en particulier on ne retrouve ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni adénopathies superficielles.

- Les explorations biologiques faites à l'entrée, montrent au niveau du sang périphérique : une anémie modérée avec un hématochrite à 27 % : une hyperleucocytose à 19000 dont 24 % de polynucléaires neutrophiles, 72 % de lymphocytes et 4 % de monocytes; un taux d'hémoglobine à 78 % ; une vitesse de sédimentation à 21 mm pour la première heure et 50 pour la 2ème ; la calcémie est de 77 g/l ; la glycémie de 0,80 g/l ; on retrouve une hypoprotidémie à 56 g/l dont 17 g/l d'albumine ; les chiffres d'urémie, d'uricémie, de phosphorémie, de bilirubinémie et de cholestérolémie sont dans les limites de la normale ; un taux de phosphatases alcalines à 1 40 UI (mU/ml) ; un taux de GOT à 30 UI (m U/ml); enfin un frottis sanguin qui montre une anisocytose avec microcytose et hypochromie, le taux des plaquettes étant de 288.000.
  L'examen des urines révèle une légère protidurie à 0,1 g/l avec une cytologie normale.
  L'examen de la moelle osseuse montre une moelle riche avec nombreux mégacaryocytes dont le noyau apparait très souvent très fragmenté, une hyperplasie granuleuse de 83 % dont 51 % de cellules granuleuses très jeunes ; l'ensemble de ces cellules granuleuses présente des anomalies nucléaires avec un noyau tourmenté et parfois fragmenté ; il existe par ailleurs 32 % de cellules matures dont 16 % de myélocytes, une lymphocytose à 9 % alors que l'érythroblastose est très déprimée à 8 % sans anomalie morphologique cependant.
  Enfin la recherche du BK est restée négative, dans les tubages gastriques.

- L'exploration radiologique montre à l'entrée une lymphographie isotopique normale, un téléthorax normal alors que le transit du grêle montre une image dite de "grêle fonctionnel" avec retard du transit, disparition du relief muqueux et floculation de la baryte.

- L'étude des protides sériques montre un taux de protides à 58 g/l avec une courbe d'électrophorèse révélant une hypoalbuminie à 21 g/l, une augmentation des alpha 2 globulines à 14,80 g/l et une diminution des gamma-globulines à 8,10 g/l, alors que l'image immunoélectrophorétique montre un fort accroissement de l'haptoglobine, une diminution des immunoglobulines Ig G et Ig M et surtout des anomalies de l'Ig A : position basse, allongement de la ligne qui chevauche nettement la ligne de l'Ig G ; en utilisant un immunsérum spécifique anti-Ig A, on obtient un arc de précipitation très important, en position basse, (Fig. 7) (lame 16020) avec un éperon plus fin en position plus haute croisant l'arc anormal, correspondant ainsi à l'Ig A normale ; cette image anormale est très voisine de celles rencontrées dans les cas précédents connus de la maladie des chaînes lourdes alpha, et d'ailleurs les études immuno-chimiques plus spécifiques pratiquées sur les échantillons sériques du malade par SELIGMANN confirment ce diagnostic.

- Le tracé d'électrophorèse des protides urinaires après une concentration de 200 fois, est celui d'une filtration physiologique : peu d'albumine, traînée indifférenciée de globulines. L'immunoélectrophorèse urinaire par contre permet de retrouver la protéine pathologique identique à celle du sérum : même mobilité électrophorétique, même petite quantité d'Ig A "entière" d'accompagnement.

- Une étude immono-électrophorétique sur un échantillon salivaire prélevé au niveau du canal de sténon montre une importante ligne de précipitation d'Ig A normale accompagnée d'une fine ligne "rapide" dont la similitude avec la chaîne lourde d'Ig A existant dans le sérum, est évidente.

- L'évolution de la maladie va se faire par l'apparition de crises alternées avec des périodes de rémission de plus en plus courtes. Au cours de la première semaine d'hospitalisation, aucune amélioration n'est constatée, malgré le traitement symptomatique : en effet, l'enfant reste fébrile avec une température oscillant entre 38° et 39° C, son poids n'est pas modifié.
  Le 21 septembre 1970, un traitement antibiotique à base de Pénicilline G (10 millions par jour en perfusion veineuse) et chloramphénicol (1 g/jour) est institué à l'occasion de la survenue d'unepneumopathie aigüe ce traitement dure 8 jours au bout desquels l'état général de l'enfant se trouve amélioré de même qu'on note une normalisation des selles ; le poids du malade est alors de 30 Kg,100.

Mais, le 9 octobre, une nouvelle crise diarrhéique commence, accompagnée de douleurs abdominales diffuses; l'état général s'aggrave à nouveau et le poids tombe à 28,KG 200 ; traitée par la sulfuguanidine, la diarrhée ne céde qu'au bout de 18 jours.
Le 28 octobre, à la suite de la découverte au niveau des protides sériques de l'image immuno-électrophorétique de la maladie des chaînes lourdes alpha, un traitement polychimiothérapique est institué, à base de 6 - Mercaptopurine[1] (1,5 mg/Kg/par jour, per os) et de Sulfate de Vinblestine (0,1 mg/Kg/semaine en perfusion veineuse) associé à la Corticothérapie : Prednisone [2] (1 mg/Kg: jour, per os).
Le 12 novembre une nouvelle crise diarrhéique survient et qui va durer quelques jours, suivie d'une courte accalmie.
Puis rechute le 24 novembre avec cette fois-ci douleurs abdominales diffuses. Ce n'est que deux semaines plus tard que l'amélioration commence à se dessinner : la courbe de poids amorce une légère remontée et l'état général s'améliore. Cette amélioration va se poursuivre régulièrement de sorte que le 18 décembre 1970, le malade est autorisé à quitter l'hopital pour poursuivre son traitement en ambulatoire.
A sa sortie, il pèse 32,Kg 200, sa formule blanche est à 8100/mm3, son hématochrite à 34 %. La 6 -Mercaptopurine est alors arrêtée et le traitement poursuivi avec la Prednisone (prise quotidienne per os à doses dégressives) et le sulfate de Vinblastine (une perfusion hebdomadaire au cours d'une visite de contrôle) aux mêmes doses.
Le malade vient alors régulièrement aux visites de contrôle où l'on remarque une amélioration constante de son état général avec disparition totale des troubles fonctionnels A partir du 31 janvier 1971 il sera perdu de vue et ne répondra plus aux multiples convocations qui lui sont adressées : on apprendra plus tard que lors de cette absence, il avait arrêté seul, la corticothérapie.
Retrouvé le 18 avril 1971, l'enfant est en excellent état général, son poids s'étant amélioré de façon spectaculaire (45 Kg), il ne souffre d'aucun trouble.
L'exploration biologique des protides sériques révéle alors la persistance de la protéine pathologique en quantité toutefois moindre que celle de l'Ig A normale.
Dix jours plus tard, une nouvelle crise diarrhéique survient avec ténesmes et douleurs périombilicales ; l'examen physique retrouve un abdomen légérement ballonné et la palpation profonde réveille une douleur vaguement localisée à la région périombilicale ; la fòrmule blanche est alors de 15.100/mm3 et l'hématochrite à 33 % ; l'hospitalisation du malade n'étant pas possible, on décide d'instituer un traitement ambulatoire à base de Prednisone (2mg/Kg/jour per os) et de sulfate de Vinblestine

à la dose initiale de 0,10 mG/Kg/semaine en perfusion intra-veineuse.
Cette dose sera progressivement croissante.
Une semaine plus tard l'enfant accuse une asthémie et des douleurs abdominales diffuses ; l'examen physique retrouve un abdomen légérement ballonné et météorisé.
Le 20 mai, à la 4ème séance hebdomadaire de Vinblestine, l'enfant est en bon état général bien qu'il continue à accuser de légères douleurs abdominales, le poids est alors de 46 Kg.
Cette amélioration va se poursuivre, et le 17 juin, le poids est de 47 Kg alors que la Prednisone est abaissée à 1,5 mg/Kg/jour.
Le 24 juin on pratique une immuno-électrophrèse des protides sériques qui montre que la protéine pathologique est en nette régression. La semaine suivante, la cure de Vinblestine étant terminée à dose maxi de 0,3 mg/Kg on amorce le relai avec le Chlorambucil à raison de 4 mg/jour (per os), tandis que la dose de Prednisone est abaissée de façon progressive.
Ainsi, l'amélioration clinique va se poursuivre jusqu'en octobre 1971 alors que le malade est traité uniquement par le Chlorambucil.
Mais le 18 octobre, une nouvelle crise diarrhéique survient accompagnée de douleurs abdominales et d'une altération de l'état général avec une chute de poids importante, tandis que l'analyse immuno-électrophorétique des protides sériques va révéler une réaugmentation de la protéine pathologique ; par ailleurs la formule blanche est à 11.600/mm3 dont 66 % de polynucléaires neutrophiles et 32 % de lymphocytes ; l'hématocrite à 33 % et la vitesse de sédimentation est de 40/72.
Malheureusement, l'enfant refuse l'hospitalisation et ne revient plus nous voir malgré toutes nos tentatives de le contacter.
Le décès survient le 9 décembre 1971.

- L'étude immuno-électrophorétique des protides sériques pratiquée chez les 2 parents, âgés respectivement de 41 et de 35 ans, de même que chez les 11 frères et soeurs n'a montré aucune anomalie notable.

En résumé :

Il s'agit d'un garçon de 15 ans admis pour syndrome diarrhéique évoluant depuis 15 mois, rebelle aux thérapeutiques usuelles. Rien de particulier n'est noté dans ses antécédents. A l'admission, le malade est en état cachectique avec une fébricule et des oedèmes . Les explorations révélent des signes de malabsorption globale avec une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles et une anémie modérée.
Le traitement associant cortico-polychimiothérapie a pu amener une rémission clinique de plusieurs mois. Cependant le malade refuse le traitement lors de la rechute et décède au 31 ° mois de sa maladie.

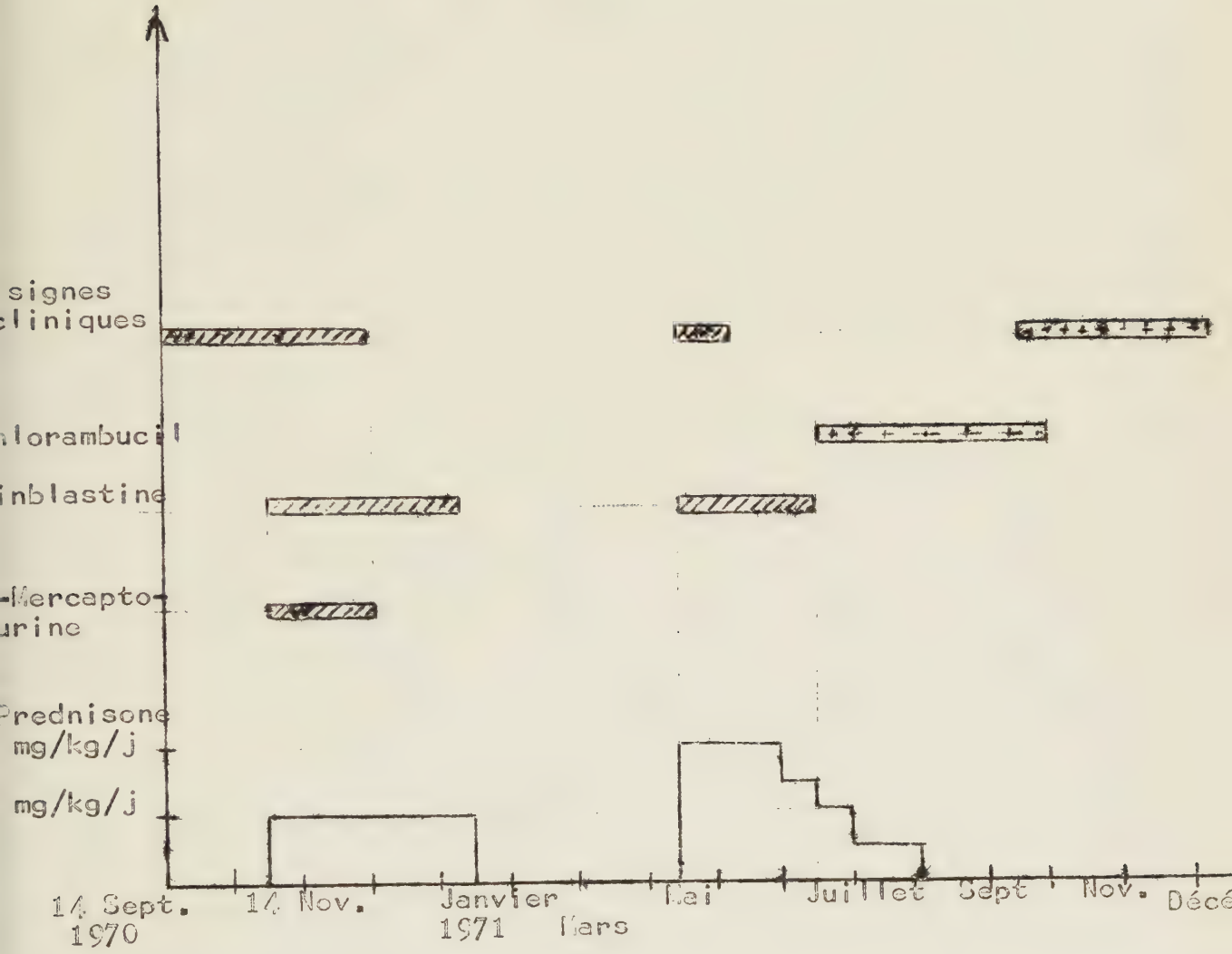


TABLEAU N° 1 - C

Evolution clinique sous traitement
(cas n° 4)

Observation n°	1	2	3	4
Age au début des troubles	12 ans	11 ans	1o ans	14 ans
Sexe	M	F	F	M
Origine	Algérois	Sétif	Algérois	Kabylie
Ethnie	Arabe	Arabe	Arabe	Kabyle
Consanguinité parents	-	-	+	-
Signes cliniques				
. diarrhée	+	+	+	+
. douleurs abdominales	+	+	+	+
. amaigrissement import.	+	+	-	+
. Fièvre	-	+	-	+
. Hépatomégalie transitoire	-	-	-	+
. Splénomégalie	-	-	-	-
. Adénopathies superficielles	-	-	-	-
. Masses abd. palpables	-	+	+	-
. Ascite ou oedèmes	-	+	-	+
. Hippocratisme digital	-	-	-	-
. Polyurie, polydysie	+	-	-	-
Survie totale en mois	16 décés	18 décés	Toujours sous traitement après 50 mois	31 décés

TABLEAU N° 2 - A

Signes cliniques de la maladie des chaînes alpha chez l'enfant

Observation n°	1	2	3	4
Signes biologiques				
. Malabsorption globale	+	+	+	+
. Hypoprotidémie	+	+	-	+
. Hypoalbuminémie	+	±	+	+
. Hypogammaglobulinémie	+	+	+	+
Parasitose intestinale	-	-	+	+
Hémogramme				
. Anémie modérée	-	-	-	+
. Hyperleucocytose	+	+	+	+
Vitesse de sédimentation	-	60/92	104/122	21/50
Myélogramme				
. Moelle dense	?	?	+	+
. Erythropoièse déprimée	?	?	±	+
Signes radiologiques				
. grêle fonctionnel	?	?	+	+
. côlon normal	?	?	+	-
. squelette normal	+	+	+	+
. Lymphographie normale	?	?	?	+
Biopsie du grêle	non pratiquée	non pratiq.	non pratiq.	non pratiq.

TABLEAU N° 2 - B

Signes paraclinqiues de la maladie des chaînes alpha chez l'enfant

PHOTOGRAPHIES DES LAMES D'IMMUNO-ELECTROPHORESE

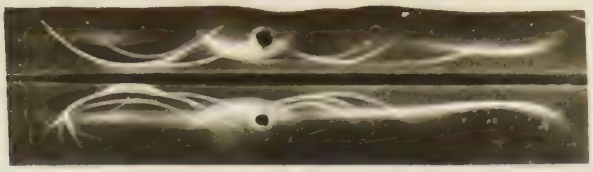


Fig. 1

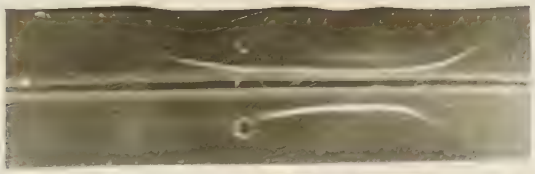


Fig. 2

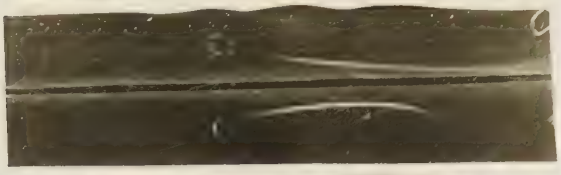


Fig. 3

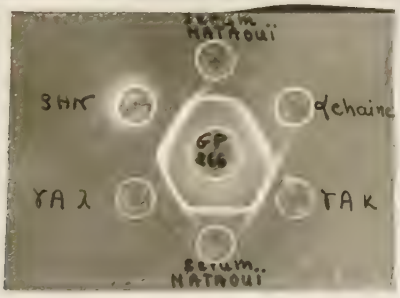


Fig. 4

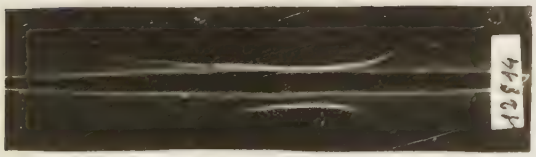


Fig. 5

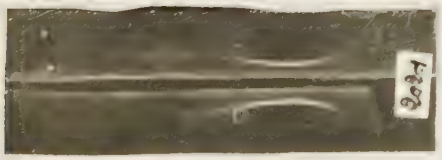


Fig. 6

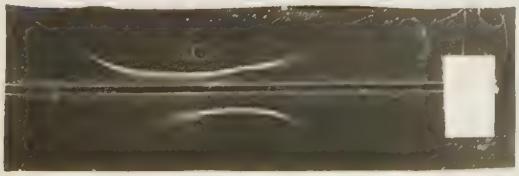


Fig. 7

L E G E N D E

Fig. 1

- en haut : sérum I . Omar (cas n° 1)
- Rigole : immunsérum anti-SHN
- en bas : sérum humain normal

Remarquer la ligne de précipitation anormale qui s'étend de la région des albumines jusqu'à la zône des Ig G.

Fig. 2

- en haut : sérum I Omar (cas n° 1)
- Rigole : immunsérum spécifique anti-Ig A
- en bas : sérum humain normal

Remarquer les 2 lignes de précipitation superposées la plus rapide et la plus importante représente la protéine pathologique, la 2° plus lente et moins importante représente l'Ig A normale.

Fig. 3

- en haut : sérum M. Zahia (cas n° 2)
- Rigole : immunsérum spécifique anti-Ig A
- en bas : sérum humain normal

Ici on ne voit pas la ligne de précipitation de l'Ig A normale, elle est cachée par la ligne de la protéine pathologique.

Fig. 4

Analyse en double diffusion du sérum de M. Zahia (cas n° 2).
- au centre : immunsérum anti-Ig A spécifique, ne reconnaissant pas les chaines légères, mais contenant des anticorps précipitant avec les chaînes légères kappa et lambda combinées à des chaînes lourdes alpha.
- en haut et en bas : sérum du malade M.Z.
- à gauche, en haut : sérum humain normal
- a droite, en haut : protéine de maladie des chaînes alpha purifiée (alpha chain).
- à gauche en bas : protéine myélomateuse Ig A lambda
- à droite, en bas : protéine myélomateuse Ig A kappa.

Fig. 5

- en haut : sérum B. Bahia (cas n° 3) 5 mars 1970
- Rigole : immunsérum spécifique anti-IgA
- en bas : sérum humain normal

Remarquer la précipitation anormale de la protéine pathologique

Fig. 6

- en haut : sérum B. Bahia (cas n° 3) 17 mars 1971
- Rigole : immunsérum spécifique anti-Ig A
- en bas : sérum humain normal

Précipitation normale : rémission biologique

Fig. 7

- en haut : sérum A. Rabah (cas n° 4)
- Rigole : immunsérum spécifique anti-Ig A
- en bas : sérum humain normal

Remarquer l'anomalie de précipitation de la protéine pathologique.

B/ Revue de la littérature mondiale

Dans son article éditorial publié en 1970, SELIGMANN (59) qui a individualisé la maladie signale avoir authentifié 4 cas dans les hôpitaux parisiens et 5 autres dans des pays étrangers. Parmi ces derniers, trois ont été trouvés en Algérie (32) dont deux sont des enfants qui font l'objet de ce travail. Dans le même article, l'auteur signale un cas non publié de BAILLEUX et STOOP (1) dans lequel il s'agit d'un jeune enfant atteint d'un lymphome de l'amygdale et non d'un lymphome méditerranéen.

La première observation a été publiée par RAMBAUD et COLL (48) en 1968, précédée par l'étude immunochimique de SELIGMANN (60) qui a analysé la protéine pathologique dans le sérum, les urines et les échantillons de biopsie du grêle. Puis ont été publiées les observations de BOGNEL et COLL (6), LAROCHE et Coll (38), ainsi que la 2° observation de RAMBAUD et COLL (49). Les quatre premiers cas parisiens ont fait l'objet d'une étude immunochimique détaillée par SELIGMANN et COLL (62), qui par ailleurs ont fait plusieurs études sur les anomalies de l'Ig A de la Maladie des Chaînes lourdes Alpha (64). ROGE et COLL (53) publient en 1970 un nouveau cas chez un jeune adulte de 28 ans où il s'agit pour la première fois d'une triple rémission clinique, anatomique et immunologique. SCOTTO et COLL (56) font une étude ultrastructurale à propos de deux cas de maladie des chaînes lourdes alpha mais ne mentionnent pas les observations sur lesquelles cette étude a été faite. Au 4ème Congrès mondial de gastroentérologie tenu à Copenhague en juillet 1970, les auteurs des observations déjà citées (47) présentent 4 cas de la maladie ; il ne s'agit pas de cas nouveaux mais d'une rétrospective de synthèse sur les cas déjà étudiés par chacun d'eux. BOIRON et TANZER (7) dans un article de mars 1971 annonçent qu'une vingtaine de cas de cette maladie seraient authentifiés en tout, mais il semble, d'après les index bibliographiques que nous avons pu recueillir, que le nombre des observations publiées est inférieur au nombre des cas authentifiés par les études immuno-chimiques. Dans un article récent SELIGMANN et MIHAESCO (73) parlent d'une rémission complète clinique et biologique survenue dans 3 cas dont l'un est celui publié par ZLOTNICK (74).

En janvier 1972, BONOMO et COLL (7 bis) viennent ajouter à la liste 3 nouvelles observations concernant des adultes italiens.

Au total, actuellement, nous pouvons faire état de 13 observations analysées, dont 9 concernent des adultes et 4 des enfants.

En Algérie 7 cas au total ont été authentifiés . Notre thèse est basée sur 4 cas chez l'enfant dont deux (cas n° 1 et 2) ont été déjà publiés (32), et dont un autre (cas n° 3) a été l'objet d'une communication à la Société de pédiatrie d'Algér en 1971. La dernière observation (cas n° 4) n'a fait l'"objet d'aucune publication à l'heure actuelle. Parmi les 3 cas restants, qui concernent des adultes, un seul a été publié (32).

Le tableau n° 3 résume les cas publiés de maladie des chaînes lourdes alpha chez l'adulte.

cas n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Référence	(48)	(38)	(49)	(6)	(53)	(32) III	(7bis) I	(7 bis) II	(7 bis) III
Sexe	F	F	M	M	M	F	F	F	F
Origine	Syr.	Alg.	Euras	Alg.	Tun.	Alg.	Ital.	Ital.	Mal.
Age au début des troubles	21	24	24	28	27	18	40	38	22
Diarrhée	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Douleurs abdominales	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Amaigrissement impot.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Signes d'hypocalcémie	-	+	+	-	-	+	+	+	-
Fièvre	+	-	-	-	-	-	+	-	+
Hépatomégalie	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Splénomégalie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adénopathies superf.	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Masses abd. palpables	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Ascite ou oedèmes	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hippocratisme digital	-	-	+	-	-	-	+	+	+
Survie totale en mois	26+?	24+?	30+?	48+?	17+?	31	15	74+?	9

TABLEAU N° 3 - A

La maladie des chaînes lourdes alpha chez l'adulte

A/ - Données cliniques

Cas n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Référence	(48)	(38)	(49)	(6)	(53)	(32) III	(7bis) I	(7bis) II	7bis) III
Malabsorption globale	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hypoprotidémie	-	±	-	+	+	+	+	+	+
Hypoalbuminémie	+	+	-	+	+	-	+	+	+
Hypogammaglobulinémie	+	+	+	?	+	-	+	-	±
Parasitose intestinale	+	+	-	-	-	+	-	-	-
Anémie	+	-	+	-	+	-	+	+	+
Hyperleucocytose	-	-	+	?	+	-	+	-	+
Vitesse de sédimentation	133/?	?	?	?	48/90	?	57/?	41/?	56/?
Moelle dense	+	+	+	+	+	?	±	±	?
Erythropoièse déprimée	-	-	-	-	-	?	+	-	?
Grêle fonctionnel	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Image colique normale	-	+	+	+	+	-	+	+	?
Squelette normal	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lymphographie normale	+	-	+	+	+	?	+	?	?
Atrophie villositaire	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Infiltrat lympho-plasmoc	+	+	+	+	+	+	+	+	+

TABLEAU N° 3 - B

La maladie des chaînes lourdes alpha chez l'adulte

B - Données paracliniques

IV - RESULTATS

Nous nous proposons maintenant de faire une étude analytique des différentes observations bien documentées qui sont publiées dans la littérature (9 cas chez les adultes), et nous comparerons ensuite les résultats obtenus avec ceux que fournit l'étude de nos 4 observations pédiatriques (cf. Tableaux n° 2 et 3).

A/ - Facteurs étiologiques

1 - Fréquence

La maladie des chaînes lourdes alpha semble relativement fréquente puisque 4 ans à peine après sa découverte, une vingtaine de cas sont déjà authentifiés (7). Elle est du moins nettement plus fréquente que son aînée la "maladie des chaînes lourdes gamma", dont 14 cas seulement sont connus depuis 1964 (41) jusqu'à ce jour. Cette fréquence sera sans doute plus élevée dans l'avenir puisque les études immuno-chimiques des protides sériques sont actuellement mieux élaborées et que l'examen immuno-électrophorétique devient presque un examen de routine à la portée de tous les laboratoires. Il faut cependant remarquer qu'en ce qui concerne l'enfant, les 4 cas authentifiés ont été découverts entre avril 1968 et septembre 1970, c'est-à-dire en l'espace de 2 ans 1/2, et que depuis cette date aucun nouveau cas n'a été signalé. S'agit-il de la loi des séries, ou bien d'une fréquence particulière pour l'Algérie ? Rappelons qu'en dehors de notre pays un seul cas a été authentifié chez l'enfant (1,59).

2 - Age

L'âge des malades adultes au moment de l'apparition des premiers troubles varie entre 18 et 38 ans avec une moyenne de 24 ans. Dans les cas de l'enfant, l'âge varie entre 10 et 14 ans, avec une moyenne de 12 ans.

En considérant l'ensemble des observations(adultes et enfants) l'âge moyen apparaît être autour de 20 ans. Ainsi la maladie des chaînes lourdes alpha semble être la maladie des jeunes, contrairement à tous les autres cas de lymphomes mdins connus, mis à partle lymphome dit "méditerranéen" dont nous verrons plus loin les rapports avec la maladie des chaînes lourdes alpha.

3 - Sexe

Chez l'adulte on note une nette prédominance du sexe féminin : 2/3 des cas. Par contre chez l'enfant cette prédominance n'est pas retrouvée : nous avons trouvé sur 4 cas, 2 garçons et 2 filles.

Tout ce que l'on peut retenir, c'est que la maladie semble débuter plus tôt chez la fille que chez le garçon.

4 - Répartition géographique

Tous les malades adultes, à l'exception du n° 3 (49), sont originaires du pourtour méditerranéen. On en compte trois Algériens dont 2 vivant en France depuis plusieurs années (6,38) et le 3ème vivant en Algérie (32). Il y a aussi un Tunisien travaillant en France (53), un Syrien (98), trois Italiens de la région de Bari sur la côte Adriatique (7 bis) et un Eurasien (49) ayant passé la majorité de son existence en France, né à Pnom Penh au Cambodge d'un père Français (d'Auvergne) et d'une mère métisse de Khmer et de Chinois.

SELIGMANN (59) dans son éditorial de 1970 mentionne 4 autres cas survenus chez des Arabes et des Juifs d'origine orientale (Séphardim).

Parmi nos enfants, qui sont tous Algériens, et qui n'ont jamais quitté le territoire, il y 2 Arabes (cas 1 et 3) de la région algéroise, un Arabe des hauts plateaux de l'Est du pays (Sétif) (cas n° 2), et un Kabyle (cas n° 4).

Cette répartition semble assez curieuse, et l'on aurait tendance à croire à des facteurs climatiques ou à une prédisposition génétique ou à l'intervention d'un facteur d'environnement tel qu'un micro-organisme entérel produisant un stimulus antigénique ou à l'interaction de tous ces facteurs (59). Cependant, l'origine ethnique de l'affection suspectée par la forte prédominance de méditerrannéens est contredite par la découverte d'un cas Eurasien.

D'autre part le facteur d'environnement semble être battu en brèche étant donné que certains malades ont vécu en dehors de leur pays d'origine. Il est possible par ailleurs que le facteur génétique qui n'a été contredit que par le cas Eurasien, soit un facteur prédominant. Mais il n'est pas exclu que d'autres cas soient bientôt retrouvés dans d'autres régions du monde.

En ce qui concerne l'Algérie, il semble que l'incidence des cas découverts permette de supposer que la maladie peut exister sur tout le territoire puisque ces cas sont répartis dans 3 régions différentes : l'Algérois, la Kabylie et les Hauts-plateaux de l'Est du pays.

5 - Incidence familiale et étude génétique

Dans tous les cas publiés, aucune incidence familiale n'est observée. Et dans les cas où des recherches immuno-chimiques ont pu être pratiquées dans la famille et l'ascendance des malades, aucune anomalie n'était suspectée au niveau de l'Ig A, à part quelquefois des anomalies quantitatives (7 bis). Par ailleurs on ne note pas de troubles digestifs particuliers dans les antécédents familiaux à part une amibiase intestinale notée chez les deux parents de l'Eurasien (49).

En ce qui concerne nos jeunes malades, nous avons pu pratiquer dans 3 cas (2,3 et 4) une enquête familiale complète par l'étude immuno-électrophorétique des protides sériques chez les parents et tous les frères et soeurs des malades, enquête complétée dans l'un des cas (n° 2) chez les 10 cousins germains du malade, mais aucune anomalie spécifique n'a pu être retrouvée au niveau de l'Ig A. Celle-ci était toujours normale quoique parfois elle variait uniquement de façon quantitative. Enfin on ne note pas de troubles digestifs particuliers dans les familles des malades.

Cependant cette enquête familiale n'a jamais pu être poussée jusqu'à la 2ème génération et il serait à priori un peu hâtif de conclure que la maladie des chaînes lourdes alpha n'est pas une maladie héréditaire. Dans les cas où un caryotype a été pratiqué (48,49), il était normal et dans l'un des cas (48) au niveau du sang périphérique on a trouvé 23 cellules normales et 2 cellules où manquait un chromosome de type G et un autre chromosome, cependant, chez le même malade la caryotype pratiqué au niveau de la moelle osseuse était normal. Dans un autre cas (49) au niveau du sang un premier caryotype a montré sur 18 cellules examinées une cellule portant un chromosome de type G très petit, un 2ème examen pratiqué chez le même malade ne révélait pas d'anomalies. Dans un de nos cas (n° 3) nous avons pratiqué un caryotype au niveau du sang périphérique qui n'a pas révélé d'anomalies.

Enfin la consanguinité n'a pas été notée chez les adultes, alors que nous l'avons retrouvée une seule fois chez l'enfant (cas n° 3), elle était du 1er degré.

B/ - Tableau clinique

1 - Début de la maladie

Le début des troubles semble se faire de façon insidieuse et progressive, jamais brutal. Il est en général bien supporté, ce qui explique le retard à la consultation médicale et le grand écart qui existe entre le début des premiers signes fonctionnels et l'hospitalisation du malade.

Dans le 1er cas (49) la malade souffrait depuis 14 mois avant son hospitalisation. Au début elle a présenté une diarrhée accompagnée de céphalies, fièvre à 39° C et altération de l'état général. Quelques jours plus tard seule la diarrhée persistait, rebelle au traitement symptomatique mais transitoirement calmée plus tard par le Métronidazole (Falgyl). Quatre mois plus tard elle a présenté des douleurs abdominales diffuses avec asthénie, anorexie et chute de poids importante. Dans ses antécédents on n'a pas noté de troubles digestifs particuliers ni de susceptibilité à l'infection.

Dans le 2ème cas (38) la malade souffrait depuis 6 mois avant son hospitalisation. Cette période était caractérisée par une diarrhée au long cours faite de 5-6 selles par jour accompagnée de crises douloureuses abdominales et d'un amaigrissement progressif. Dans les antécédents rien de particulier n'est noté en ce qui concerne l'appareil digestif.

Dans le 3ème cas (49) le malade souffrait depuis les 15 mois ayant précédé son hospitalisation. Dans les trois premiers mois il s'agissait d'une diarrhée faite de selles liquides ou pâteuses, survenant sous forme de crises intermittentes. Ensuite, cette diarrhée est devenue constante accompagnée 6 mois plus tard de douleurs abdominales diffuses, puis de ballonnement abdominal. Malgré la conservation constante de l'appétit, le poids du malade a subi d'importantes fluctuations avant de chuter de 64 à 42 Kg la veille de l'hospitalisation. Divers traitements symptomatiques n'ont semble-t-il eu aucune influence sur le cours de la maladie. Enfin dans les antécédents du malade on ne note aucun trouble digestif ou épisode infectieux particuliers, à part une appendicectomie opérée 6 ans auparavant.

Dans le 4ème cas (6) les données manquent en ce qui concerne l'épisode des premiers troubles, mais l'on signale que le début a été marqué par la survenue rapide d'un syndrome douloureux épigastrique.

Dans le 5ème cas (53) le malade souffrait depuis 9 mois avant son hospitalisation. Le début était marqué par une diarrhée et des douleurs abdominales diffuses évoluant de façon ininterrompue, accompagnées de ballonnement abdominal et de gargouillis ainsi que des nausées ou des vomissements. Dans les antécédents rien de particulier n'est noté.

Dans le 6ème cas (32,III) la malade souffrait les 2 années ayant précédé son admission. Cette période était troublée par des douleurs abdominales vagues et diffuses associées à une diarrhée importante d'emblée faite de 6-7 selles par jour, très liquides et souvent afécales. Ces symptômes étaient rebelles au traitement symptomatique et devaient entrainer une dégradation progressive de l'état général. Dans les antécédents de la malade rien de particulier n'est noté.

Dans le 7ème cas (7 bis I), la malade souffrait depuis les 13 mois précédant son admission. Le début était marqué par l'installation brutale de douleurs abdominales, diarrhée et vomissements faisant suspecter une appendicite et imposant une laparotomie qui a révélé l'état normal de l'appendice et qui a noté par contre de nombreuses adénopathies mésentériques. L'examen histologique de ces adénopathies a montré un aspect d'adéno-lymphite non spécifique, avec une augmentation modérée de cellules plasmocytoides typiques. Deux mois plus tard l'état général s'altérait à nouveau à cause de la diarrhée couplée de vomissements incoercibles obligeant à une alimentation parentérale ; la perte de poids était importante. Elle avait aussi une chute des cheveux avec une fièvre intermittente oscillant entre 37° 4 et 37° 8 C, avec de temps à autre des signes cliniques d' hypocalcémie. Dans ses antécédents on ne note pas de troubles digestifs particuliers.

Dans le cas n° 8 (7 bis II) la malade souffrait depuis les 6 ans ayant précédé son admission. Les premiers troubles étaient marqués par une dyspepsie lors d'ingestion de repas gras. Puis la diarrhée est apparue, suivie de périodes de constipation. Ensuite la diarrhée devenait plus fréquente consistant en 3 à 4 selles par jour, abondantes et souvent liquides. Cette symptomatologie restée inchangée pendant 6 ans.

(est)

Mais 6 mois avant l'admission l'état général de la malade devenait très altéré, le poids diminuait de 13 Kgs. Des crises de tétanie devaient la conduire à l'hôpital. Par ailleurs on ne notait rien de particulier dans les antécédents.

Dans le cas n° 9 (7 bis III) la malade souffrait depuis les huit mois ayant précédé son admission. Le début était marqué par des douleurs abdominales, perte progressive de poids, asthénie, vomissements fréquents, fièvre rémittente (38° c). Hospitalisée 2 mois plus tard avec le diagnostic de colite chronique, elle a été traitée par des sulfonamides et des corticoïdes. Ce traitement a pu améliorer transitoirement son état. Trois mois plus tard les mêmes symptômes devaient réapparaitre entrainant une importante altération de l'état général, avec amaigrissement sévère et asthénie profonde. Deux mois après, elle devait à nouveau être hospitalisée, mais quelques jours après l'admission une crise douloureuse abdominale aigüe devait survenir imposant la laparotomie. Par ailleurs aucun trouble n'est signalé dans les antécédents.

Il apparait donc que, chez l'adulte, le début des troubles est dominé par la diarrhée. Celle-ci rebelle aux traitements habituels, accompagnée de crises douloureuses parfois évoquant une urgence chirurgicale, entraine une altération progressive de l'état général du malade. D'autres signes sont souvent signalés : il s'agit de vomissements, d'anorexie, de ballonnement abdominal avec gargouillement. Exceptionnellement une dyspepsie ou une constipation alternant avec la diarrhée (7 bis II) sont signalées. L'asthénie est retrouvée dans toutes les observations Quant à la fièvre elle a été notée dans 1/3 des cas. Elle est soit élevée à 39° C(49), soit intermittente variant autour de 37° 4 et 37° 8 C. (7 bis I), soit rémittente à 38° C. Cependant, si la symptomatologie de la période du début est plus ou moins univoque chez tous les malades, par contre la durée de cette période est variable. Ainsi nous avons remarqué que l'intervalle existant entre la date des premiers symptomes et la date de l'admission peut être inférieure à un an (1/3 des cas), de un à 2 ans (1/2 des cas), une seule fois elle était de 6 ans (7 bis II). La moyenne est évaluée ainsi à 24 mois.

En ce qui concerne nos cas chez l'enfant, la symptomatologie de la période de début ressemble grossièrement à celle de l'adulte .

En effet, on retrouve toujours la triade : diarrhée, douleurs abdominales et altération progressive de l'état général. Cependant l'amaigrissement important n'est pas retrouvé dans notre cas n° 3. Les vomissements sont notés dans 2 cas (n° 2 et 4), la constipation dans un seul cas (cas n° 2). Quant à l'anorexie, on la retrouve une seule fois (cas n° 4). Le ballonnement abdominal est noté aussi une seule fois (cas n° 3). La fièvre n'a jamais été notée chez l'enfant dans cette période de début, par contre on note un signe nouveau chez le malade n° 1 qui est le syndrome polyuropolydypsique, jamais retrouvé chez l'adulte.

Cependant, contrairement aux cas de l'adulte, l'intervalle entre la date d'apparition des premiers troubles et la 1ère hospitalisation est beaucoup plus courte. En effet trois des quatre enfants ont été hospitalisés au cours des 2 premiers mois d'évolution (cas n° 1,2 et 4), quant au 4ème enfant, par contre il n'a pas été hospitalisé au début mais au bout de 2 ans (cas n° 3). La moyenne se retrouve ainsi évaluée à 7 mois 1/2. Cette évolution plus rapide chez l'enfant semble logique étant donné l'équilibre hydro-électrolytique plus précaire chez ce dernier et ses besoins énergétiques plus importants que chez l'adulte.

2 - Motifs d'hospitalisation

Il est intéressant de noter les motifs d'hospitalisation des différents malades et le premier diagnostic évoqué à l'admission. Ainsi chez l'adulte on a signalé 3 fois une diarrhée chronique (48, 49, 53), deux fois un syndrome occlusif (38, 7 bis III), une fois un syndrome douloureux épigastrique (6), une fois une deshydratation aigüe (32 III), une fois un état de dénutrition grave (7 bis I), une fois une tétanie aigüe (7 bis II).

Chez l'enfant c'est avant tout le diagnostic de péritonite tuberculeuse qui est évoqué 3 fois sur 4 (cas 1,2 et 3). Le 4ème malade était hospitalisé la 1ère fois pour syndrome dysentérique. Mais il nous faut signaler qu'en ce qui concerne le malade du cas n° 3, le diagnostic exact a été soulevé dès l'hospitalisation sur les signes cliniques en raison de l'expérience vécue avec le cas n° 2.

L'examen immuno-électrophorétique devait ensuite venir confirmer le diagnostic alors que l'enfant était déjà sous traitement depuis 10 jours.

3 - Phase d'état

a) Signes généraux

Dans toutes les observations, on note une altération importante de l'état général. Ce fait est constamment noté chez l'adulte. Chez nos enfants, nous l'avons noté dans 3 cas. Le 4ème se présentait avec un état général assez bien conservé (cas n° 3).

La notion de perte de poids est constante, elle est très impressionnante, donnant au malade un aspect cachectique. Chez l'adulte cette perte de poids varie entre 14 et 27 Kg, soit une moyenne de 20 Kg , avec un pourcentage de 28 % du poids initial. Chez l'enfant elle varie entre 7 et 22 Kg, soit une moyenne de 16 Kg ce qui représente 45 % du poids initial. L'importance relative de l'amaigrissement plus accentué chez l'enfant est sans doute dû, comme plus haut, à l'équilibre hydro-électrolytique plus précaire et aux besoins énergétiques plus grands chez celui-ci par rapport à l'adulte.

La fièvre qu'on a retrouvé dans 3 cas chez l'adulte dans la phase de début n'est notée lors de l'admission pour aucun des cas. Chez l'enfant par contre, alors qu'au début la fièvre n'a jamais été signalée, on la retrouve une fois lors de l'admission pour le cas n° 4 (fébricule à 38° C). Cette fièvre va d'ailleurs être retrouvée lors de l'évolution pour certains malades, nous en reparlerons plus loin.

Par ailleurs le pouls a été trouvé normal dans toutes les observations adultes et enfants, alors que la tension artérielle périphérique n'a été que très légérement abaissée.

Notons enfin que chez notre malade n° 3 nous avons retrouvé un retard staturo-pondéral de 17 %, mais qui semble être "essentiel", alors que ce fait n'a jamais été noté chez l'adulte.

b) Signes fonctionnels

Le tableau fonctionnel est dominé par la diarrhée. C'est en réalité le maitre symptome de la maladie. Elle est constante chez tous les malades sans exception. Faite de 5 à 7 selles par jour, de consistance liquide, semi-liquide ou pâteuse, de couleur jaunâtre, verdâtre ou beige, souvent afécales, glaireuses mais jamais striées de sang, cette diarrhée a toujours été abactérienne et rebelle à toute thérapeutique.

Elle évolue par crise de plusieurs jours et parfois alternant avec des périodes de constipation (enfant n° 2). Le poids des selles varie en général entre 400 et 1400 g. par jour.

Un 2ème signe fonctionnel majeur est représenté par les douleurs abdominales. Elles ont été notées dans toutes les observations(adultes et enfants). Généralisées à tout l'abdomen pour l'adulte, l'enfant les localise assez souvent dans la région péri-ombilicale, ce qui est habituel chez lui. Ces douleurs sont d'intensité variable souvent sourdes, vagues, assez bien supportées mais parfois très intenses sans pour autant prendre l'aspect d'une urgence chirurgicale. Elles ne reconnaissent aucune périodicité et ne sont en général pas rythmées par les repas ou les défécations. Le traitement symptomatique par les antispasmodiques semble peu efficace.

Des vomissements,des nausées peuvent accompagner les douleurs abdominales. Ils ont été notés dans 2 observations chez l'adulte. Chez les enfants nous les avons retrouvés 2 fois sur 4. Ce sont des vomissements uniquement alimentaires, non rythmés par les repas.

Par ailleurs, d'autres symptomes peuvent être associés à ces troubles digestifs. C'est ainsi que l'on a noté des céphalées dans l'un des cas adultes (48) et un syndrome polyuro-polydypsique chez l'un de nos enfants (cas n° 1). Enfin chez la femme adulte, une aménorrhée est notée à 2 reprises (7 bis I,II).

c) Signes physiques

L'examen clinique du malade est en général pauvre. Il contraste avec le riche tableau fonctionnel et l'altération de l'état général. On retrouve tout au plus un abdomen légèrement tendu dans sa totalité, météorisé et discrétement sensible dans les périodes d'accalmie. Chez l'enfant on a noté une fois un empatement généralisé de l'abdomen (cas n° 1) et une autre fois une ascite de faible importance (cas n° 3) ce qui a pu suggérer à 2 reprises le diagnostic de péritonite tuberculeuse. De plus chez l'enfant du cas n° 3 l'examen a révélé l'existence de 2 petites masses para-ombilicales gauches, profondes, mal limitées et légérement douloureuses , ayant disparu au cours de l'évolution, tandis que chez l'enfant du cas n° 2 des masses péri-ombilicales sont apparues à la fin de l'évolution. Par contre chez l'adulte, de telles masses n'ont été retrouvées qu'une seule fois (7 bis I).

Le reste de l'examen abdominal révèle des signes négatifs qui ont une grande valeur dans cette maladie qui pourrait prendre l'étiquette de réticulocytose maligne. En effet, on ne retrouve pas d'hépato ni de spléno-mégalie en général. Chez l'adulte une légère hépatomégalie n'a été notée que dans 2 cas (49, 7 bis). Chez l'enfant nous avons retrouvé une seule fois (cas n° 4) une hépatomégalie discrète et transitoire.

L'examen des aires ganglionnaires ne retrouve en général pas d'adénopathies palpables. On a noté une seule fois chez l'adulte des polymicro-adénopathies de faible importance (49). Ce signe n'a jamais été retrouvé parmi nos enfants.

L'hippocratisme digital signalé dans près de la moitié des cas chez l'adulte (49,7 bis I,II,III) n'a pas été retrouvé chez l'enfant, ce qui pourrait être dû à la rapide évolution de la maladie chez ce dernier.

Enfin, on a pu signaler chez l'adulte dans plus de la moitié des cas (24,49,32,7 bis I,II) des signes cliniques relatifs à une hypocalcémie marqués soit par des accès tétaniques, soit uniquement par un signe de chwostek alors que chez l'enfant ces signes n'ont jamais été retrouvés. Par contre chez ce dernier on a noté une fois (cas n° 4)des oedèmes carentiels au niveau des membres inférieurs. Ces signes sont la conséquence de la malabsorption intestinale et non des signes pathoguomoniques de l'affection.

C/-Profil biologique

1 - Syndrome de malabsorption

a) Métabolisme des lipides

Chez l'adulte on note une nette malabsorption lipidique. C'est ainsi que l'on retrouve dans tous les cas une stéatorrhée dont le taux varie entre 6 et 20 g/24 h. Le taux des lipides sériques est inférieur ou égal à 3,5 g/l. Le taux de cholestérol total est abaissé à 1,2 g. et même parfois à 0,8 g/l. L'épreuve à la triolèine et à l'acide oléique marqués montre une excrétion élevée de ces 2 substances allant de 10 à 24 % avec une élimination urinaire basse variant entre 17 et 33 %, ce qui plaide en faveur d'une malabsorption nette des lipides, d'origine intestinale.

Chez nos enfants cette malabsorption semble moins marquée puisque la lipémie oscille autour de 5 g/l et le cholestérol total est rarement inférieur à 1 g/l.

b) Métabolisme des protides

Chez l'adulte, le taux des protides sériques totaux est variable. Il a été trouvé très abaissé dans la moitié des cas, légèrement abaissé dans 1/5 des cas, normal dans 1/5 des cas. Le taux d'albumine est abaissé dans 75 % des cas, pouvant atteindre le chiffre de 12 g/l. Le test à l'albumine marquée au chrome 51 montre dans les 2/3 des cas une élimination fécale importante tandis que la demi-vie de l'albumine marquée à l'iode 131 reste raccourcie (8 jours pour des normes de 13 à 17 jours). Ces données plaident en faveur d'une entéropathie exudative. L'azote fécal est en général augmenté avec les taux de 1,9 à 3,9 g.

Chez l'enfant le taux des protides sériques a été franchement abaissé dans 3/4 des cas, atteignant dans un cas 51 g/l. L'albuminémie est abaissée dans la même proportion des cas, atteignant dans un cas (n° 4) le chiffre de 17 g/l.

c) Métabolisme des glucides

Chez l'adulte la glycémie à jeûn est soit normale, soit légèrement abaissée autour de 0,8 g/l (48,49,7 bis 11). Elle a été retrouvée dans un cas, abaissée à 0,65 g/l (53). Les épreuves d'hyperglycémie provoquée per os au glucose et au lactose donnent des courbes plates (48, 38, 53). L'épreuve au D- Xylose après l'absorption de 25 g de sucre donne un taux d'élimination urinaire abaissé à 4 g. et 1,5 g. en 5 h. (38,49).

Chez l'enfant la glycèmie à jeûn a été trouvée normale dans 2 cas sur 4 et autour de 0,8 g/l dans 2 cas sur 4.

d) Métabolisme des électrolytes

Chez l'adulte les troubles électrolytiques sont constants. La natrémie est soit normale, soit même élevée (163 Meq/l réf. 48), alors que l'élimination fécale sodique est élevée (48,38, 49), allant parfois jusqu'à 55 Meq/24h. (48). La kaliémie est toujours très abaissée atteignant souvent le chiffre de 2,5 Meq/l. (49, 32), alors que le taux de potassium fécal est élevé, pouvant atteindre 52 Meq/24 h.. La chlorémie est variable, oscillant entre 90 (49) et 108 Meq/l, avec un taux d'excrétion fécale peu élevé 10 Meq/24 h.(48). La réserve alcaline est toujours normale. La calcémie est presque toujours abaissée et son taux varie de 66 à 90 mg/l avec parfois des signes cliniques de tétanie (38, 32, 49, 7 bis 1,11).

Le taux du phosphore sanguin est normal ou discrètement abaissé (53). Le taux de magnésémie peut être abaissé aux alentours de 10 mg/l (49).

c) Absorption de l'acide folique et de la vit. B.12

On a pu noter chez l'adulte un trouble de l'absorption de l'acide folique, évalué par le test au FIGLU (38, 48, 49). Par contre le test de Schilling a toujours été normal.

2 - Analyse microbiologique des selles

Chez l'adulte la coproculture n'a jamais retrouvé de Salmonella ou de Streptocoque même pendant les crises diarrhéiques aigües. Par contre des germes banaux ont pu être cultivés dans les selles tel E. Coli ou Aérobacter aérogènes (48). L'étude parasitologique a retrouvé dans 1/3 des cas des Giardias (38, 42) ou des Trichonomas intestinalis (32). Enfin, dans un des cas le BK a été retrouvé dans les selles d'un malade atteint par ailleurs d'une tuberculose isolée des ganglions mésentériques (38) vérifiée par la laparoscopie.

Chez l'enfant, nous avons noté dans l'un des cas (n° 3) la présence dans les selles de Pseudomonas Aeruginosa. Du point de vue parasitologique l'existence de Toenia Solium dans l'un des cas (n° 3) et de Giardias dans un autre (n° 4) a été remarqué.

3 - Liquides gastrique et duodénal

L'analyse chimique du liquide gastrique peut montrer chez l'adulte une diminution de la concentration et du rendement de l'acide chlorhydrique avant et après histamine (48). La recherche du BK dans ce liquide a toujours été négative tant chez l'adulte que l'enfant. L'analyse chimique du liquide duodénal pratiquée dans quelques cas adultes s'est révélée normale.

4 - Exploration du foie et des facteurs de la coagulation

Les tests hépatiques sont en général normaux tant pour l'adulte que l'enfant. Ce sont en particulier les tests de floculation, la bilirubine, le fer sérique, les transaminases et le B.S.P. Les facteurs de la coagulation sont aussi normaux mis à part un cas (48) où l'on retrouve une déficience modérée en facteurs VII et X, avec une hypofibrinogénémie à 1,8 g/l sans fibrinalyse.

5 - Vitesse de sédimentation

Chez l'adulte comme chez l'enfant on note dans tous les cas une élévation nette de la vitesse de sédimentation avec un chiffre variant entre 48 et 133 mm à la 1ère heure pour l'adulte, entre 21 et 104 pour l'enfant.

6 - Hémogramme

Chez l'adulte une anémie modérée est retrouvée dans 2/3 des cas. Cette anémie est en général hypochrome. Le taux des hématies est toujours supérieur à 3 millions par mm3. Par ailleurs on retrouve dans la moitié des cas une hyperleucocytose pouvant atteindre 16000 GB/mm3. Enfin une thrombopénie est retrouvée dans deux cas avec des taux de 120.000 (32) et de 150.000 (7 bis 1).

Chez l'enfant nous avons retrouvé une seule fois (cas n° 4) une anémie hypochrome légère avec un hématochrite à 27 %. L'hyperleucocytose est retrouvée dans tous les cas avec un taux supérieur à 16 000 GB/mm3 dans 3 cas (n° 1,2 et 4). L'équilibre leucocytaire est en général conservé, avec quelquefois une légère prédominance des polynucléaires neutrophiles à 78 % (cas n° 3). Nous n'avons pas retrouvé de thrombopénie.

7 - Myélogramme

Chez l'adulte la moelle osseuse est riche en général, et sans anomalies particulières. Le taux des éléments plasmocytaires varie entre 1 et 2% (38,48) mais ces derniers présentent une morphologie normale. Dans l'un des cas (38) on retrouve une élévation à 78,5 % de la proportion des éléments granuleux, avec quelques anomalies de maturation. L'érythropoïèse est en général normale, sauf peu dans un cas où elle semble déprimée avec une moelle cellulaire .

Chez l'enfant, nous avons retrouvé dans un cas (n° 3) une lymphocytose légèrement élevée à 20-25 % avec une discrète dépression érythropoïétique à 16 %. Dans un autre cas (cas n° 4) on a signalé une hyperplasie granuleuse à 83 % avec une érythroblastose déprimée à 8 %. Dans les deux cas, la moelle était dense, et l'on n'a pas retrouvé d'anomalies plasmocytaires.

8 - Exploration rénale

Chez l'adulte, le taux d'urée sanguine était toujours dans les limites de la normale, sauf dans un cas où le chiffre 0,59 g/l est noté (32). La clearance de la créatinime endogène a toujours atteint des chiffres normaux. L'épreuve à P.S.P. dans l'un des cas (49) donnait le chiffre de 58 % à la 70° minute. Quant à la protidurie, toujours constante, elle était toujours inférieure à 1 g/l. L'examen cyto-bactériologique n'a jamais révélé de signes d'infection urinaire, et l'uroculture n'a jamais révélé de germes.

Chez l'enfant nous avons noté des chiffres d'azotémie entre 0,16 et 0,22 g/l. Le taux d'urée urinaire a été retrouvé dans l'un des cas (n° 1) à 1o g/24 h., avec une clearance de l'urée variant entre 66 et 72 ml/mn. La densité urinaire a montré une fois (cas n° 1) une oligosthénurie avec des chiffres variant entre 1000 et 1005. La protidurie n'a été notée que dans 2 cas (n° 1 et 4) avec des chiffres inférieurs ou égaux à 0,1 g/l. Enfin l'étude cytobactériologique des urines est restée négative.

9 - Caryotype

Chez l'adulte on a retrouvé dans l'un des cas (48) au niveau du sang périphérique 23 cellulesnormales et deux cellules dépourvues d'un chromosome de type G et d'un autre chromosome ; mais le caryotype effectué chez le même patient au niveau de la moelle osseuse, s'est révélé normal. Dans un autres cas (49) le caryotype pratiqué à 2 reprises au niveau du sang périphérique a révélé lors du 1er examen, sur 18 cellules, que l'une de celles-ci portait un chromosome de type G, très petit, par contre le 2ème examen n'a pas révélé d'anomalies.

Chez l'enfant, nous avons pratiqué une seule fois le caryotype (cas n° 3) au niveau du sang périphérique. Cet examen n'a pas révélé d'anomalies.

D/ - Etude radiologique

1 - Radiographie de l'abdomen sans préparation

Chez l'adulte cette image radiologique est normale, mais dans l'un des cas (48) on a noté une aérocolie avec de nombreux niveaux liquides projetés sur le grêle.

Chez nos enfants, nous avons noté dans l'un des cas (n° 3) une image de distention gazeuse au niveau de l'angle colique droit.

2 - Le transit gastro-duodénal

Chez l'adulte, dans tous les cas il n'y avait aucune anomalie au niveau de l'estomac, par contre le duodénum présentait des anomalies parfois très marquées dans la majorité des cas, c'est ainsi que le 1er duodénum peut paraitre rétréci avec un aspect de muqueuse inflammatoire (38), le genu supérius peut être rétréci et refoulé (49), le 2ème duodénum peut présenter des zones de striction, de rigidité ou de la stase (38), les parois de D3 parfois laminées (38) peuvent être soulevées de façon irrégulière (48), tandis que D4 peut présenter des images polypöides avec un plissement muqueux irrégulier (48,49).

Chez l'enfant on a pu noter dans 3 cas (2,3,4) la lenteur du transit gastro-duodénal, avec des images irréguliéres au niveau du duodénum, alors que l'estomac était normal.

3 - Transit du grêle

Chez l'adulte, de façon constante, l'image est anormale et parait s'étendre sur toute la longueur du grêle, jusqu'au coecum. Cette image est celle qu'il a été convenu d'appeler "image de grêle fonctionnel" avec fragmentation et floculation de la baryte, irrégularité des plis de la muqueuse qui sont ainsi considérablement épaissis, irréguliers, anarchiques avec des bords intérieurs dentelés, déchiquetés et parfois polypoïdes, le tout présentant des zones de dilatation alternées avec des zones immobiles et rigides ; par ailleurs la durée du transit était toujours très allongée, le coecum n'étant imprégné qu'au bout de 7 à 9 h.

Chez l'enfant, dans les 2 cas où un transit du grêle a pu être pratiqué (cas 3 et 4), nous avons remarqué la même image de "grêle fonctionnel" avec la même lenteur de transit.

4 - Lavement baryté

Chez l'adulte cet examen est strictement normal dans la majorité des cas. Une seule fois a été noté un dolichœcolonmodéré (48) et dans un 2ème cas (32) on a noté de petites anomalies avec un allongement de

l'anse sigmoïdienne, une accentuation des haustrations coliques et une imprégnation incomplète du côlon droit.

Chez l'enfant nous avons noté dans le cas n° 4 un dolicho-mégacôlon.

5 - Lymphographie abdominale

Chez l'adulte la lymphographie n'a révélé d'anomalies que dans un seul cas (48), celui justement où une tuberculose isolée des ganglions mésentériques était associée à la maladie des chaînes lourdes alpha. On notait dans ce cas un aspect non homogène des ganglions dont le calibre était augmenté, et la non opacification des canaux lymphatiques gauches (alors que ceux de droite étaient bien visibles) laissait suggérer un blocage lymphatique lombaire par des ganglions tumoraux , ce sont des ganglions hypertrophiés en regard de L2 qui expliquaient l'aspect laminé du 3ème duodénum comme cela est apparu sur la duodénographie hypotonique pratiquée après la lymphographie.

Chez l'enfant la seule fois où la lymphographie isotopique a pu être pratiquée (cas n° 4) elle s'est révélée normale.

6 - Radiologie du squelette

Chez l'adulte de même que chez nos enfants, l'examen radiologique du squelette n'a jamais montré de lacunes ni de transparence anormale des os, ni de néoformation osseuse.

7 - Autres examens radiologiques

Chez l'adulte de même que chez l'enfant la radiographie du thorax était contamment normale, de même que l'urographie intraveineuse pratiquée chez l'enfant du cas n° 3.

E/ - Etude anatomo-pathologique

Cette étude n'a pu être pratiquée chez nos enfants pour des raisons techniques, notamment en ce qui concerne les biopsies du grêle qui ne sont pas encore de pratique courante dans nos services de pédiatrie. D'autre part, nous n'avons pu pratiquer d'autopsie pour nos cas n° 1,2, 4 étant donné que les décès ne sont pas survenus en cours d'hospitalisation. C'est pourquoi nous nous bornerons à reproduire l'étude anatomique décrite sur les observations publiées chez l'adulte.

1 - Endoscopie gastrique

La muqueuse gastrique est normale dans toutes les observations à l'examen endoscopique.

2 - Biopsie gastrique

Cet examen révéle dans l'un des cas (48)une infiltration inflammatoire banale au niveau de la muqueuse fundique, faite de cellules de type lymphoplasmocytaires. Dans les autres cas cet examen est resté normal.

3 - Biopsie du grêle

L'étude anatomique du grêle a pu être faite grâce à la méthode d'aspiration-biopsie per-orale qui a l'avantage de pouvoir ramener plusieurs fragments du grêle, étagés sur toute sa longueur. Ainsi, on a pu constater qu'il y avait une atteinte diffuse du grêle tant iléale que jéjunale, cette atteinte n'étant pas cependant toujours régulière, et l'aspect macroscopique et histologique pouvant varier d'un fragment à l'autre.

L'examen à la loupe montrait que la structure des villosités était en général très modifiée, celles-ci étaient parfois très courtes largement implantées et arrondies à leur extrémité, pouvant donner à la muqueuse un aspect cérébriforme ; par endroits le relief est à peine visible.

L'examen histologique a toujours confirmé cette atrophie villositaire. Les villosités intestinales sont réduites à des ébauches dont la hauteur ne dépasse pas le quart de la hauteur totale de la muqueuse ; elles sont épaissies par une infiltration cellulaire dense. Cette infiltration est diffuse et détermine un diastasis des glandes de Lieberkuhn qui sont toujours raréfiées mais dont la morphologie est cependant normale. Nulle part elles n'étaient hyperplasiques ni riches en mitoses. Quant à l'infiltration cellulaire elle occupe tout le chorion ; sa diffusion même et sa densité évoquent d'emblée un processus tumoral ; elle est monomorphe et apparait au faible grossissement composée entièrement de cellules mononucléées. Quant à l'épithélium, il n'est pas souvent visible, mais quand on le voit, il apparait peu modifié, avec un nombre de cellules caliciformes normal, et des entérocytes cylindriques disposés en une seule couche avec des noyaux basaux ou médians, un cytoplasme éosinophile et une bordure en brosse bien visible.

Leur charge phosphatasique est régulièrement répartie le long des moignons villositaires.

L'examen au fort grossissement de l'infiltrat cellulaire fait apparaitre plusieurs catégories de cellules. La majorité d'entre elles semble appartenir à la lignée plasmocytaire, évaluée par certains à 78 % (48). Le reste est composé pour 20 % de petits lymphocytes, cellules réticulaires et quelques éosinophiles polymorphes et pour environ 10 % de cellules inclassables. Les cellules de la lignée plasmocytaire peuvent être distinguées en 3 catégories (49) :

- la 1ère ayant un cytoplasme abondant et un noyau excentré dont la chromatine se dispose en mottes périphériques
- la 2ème catégorie comprend des cellules plus jeunes ayant un noyau plus volumineux et plus central, avec un nucléole bien visible
- la 3ème catégorie enfin est constituée d'éléments comportant un noyau encore plus volumineux avec une chromatine finement et régulièrement répartie et souvent un nucléole et un cytoplasme bien clair à peine visible, leur aspect rappelle celui des cellules jeunes de la lignée lymphocitaire.

L'examen en microscopie électronique de l'infiltrat cellulaire pratiqué par SCOTTO et COLL (56) a propos de 2 cas, et RAMBAUD (49) à propos d'un cas, révèle un nombre a peu près identique de cellules bien conservées et de cellules lysées. De ces dernières ne persistent que des débris cytoplasmiques et un noyau nu, d'assez grande taille contenant encore assez souvent un nucléole et une chromatine à disposition parfois périphérique. Les cellules bien conservées appartiennent dans leur grande majorité à la lignée plasmocytaire. Elles sont grossièrement arrondies ou ovales, de taille pouvant varier de 13 à 15 microns pour leur grand axe, et de 5 à 10 microns pour leur petit axe. Leur cytoplasme contient fréquemment 1 à 2 centrioles et un appareil de Golgi en règle bien développé. L'orgastroplasme est d'abondance variable généralement en grand nombre, occupant au maximum la majeure partie du cytoplasme. Le nombre des mitochondries est généralement un peu élevé. Les corps de nature lysosomique probable sont rares et les vacuoles lipidiques exceptionnelles. L'hyaloplasme semble clair lorsque le tétraoxyde d'osmium est utilisé comme fixateur et apparait plus foncé en double fixation. Les noyaux ont unetaille comprise entre 5 et 8 microns. Ils sont parfois excentriques et leur chromatine peu visible en simple fixation semble disposée souvent en amas périphériques après double diffusion

Les cellules sont en général nettement séparées les unes des autres et leurs limites sont en règle festonnées, avec fréquemment des pseudopodes étendus. La mise en évidence de polysaccharides par la méthode de THIERY n'a pas permis de déceler de matériel glycoprotéique au niveau de leur ergastoplasme. Enfin, à côté de cette population plasmocytaire on observe en nombre beaucoup moins important un grand nombre de polynucléaires, de petits lymphocytes, des mastocytes et de grandes cellules macrophagiques. La fibrose est en général discrète. Les cellules de l'épithélium intestinal portent des microvillosités tantôt normales et tantôt altérées, plus larges, plus courtes et plus rares. Elles contiennent de nombreux lysosomes à l'apex de leur cytoplasme et parfois un appareil de Golgi assez développé.

En résumé, cette étude histologique de la muqueuse du grêle retrouve 3 signes fondamentaux communs à tous les cas publiés, ce sont : l'atrophie villositaire subtotale, l'infiltration plasmocytaire diffuse et envahissante de la lamina propria avec un revêtement épithélial pratiquement normal. Un fait important doit être noté; c'est l'absence de signes de malignité au niveau des cellules tumorales.

4 - Rectoscopie

La rectoscopie montre en général une muqueuse rectale d'aspect normal (53, 6, 48). Dans l'un des cas (49) une atrophie discrète est signalée ; et dans un autre (38) on retrouve un aspect variable avec des plages congestives et assez fragiles ainsi que de petites ulcérations superficielles de quelques millimètres de diamètre.

5 - Biopsie rectale

La structure de la muqueuse rectale est variable. Parfois elle est strictement normale (53) Dans l'un des cas (48) elle ne montre qu'une inflammation modérée non spécifique consistant en une discrète congestion vasculaire et en la présence de quelques lymphocytes et cellules plasmocytaires. Dans un autre cas (49) le revêtement épithélial semble avoir perdu son aspect secrétoire et être constitué de petites cellules cubiques éosinophiles ; les glandes étant le siège d'une hypercrinie et se trouvant au sein d'un chorion modérement cellulaire avec des lymphocytes et des plasmocytes d'aspect normal et mature .

Ailleurs (38) la muqueuse rectale présente une infiltration lympho-réticulaire avec des signes d'irritation glandulaire, les éléments cellulaires ayant une membrane nucléaire dense avec de volumineux nucléoles, quelques éléments plasmocytaires sont alors retrouvés avec un nombre beaucoup plus faible. Enfin dans l'un des cas (6) on décrit une atteinte de la muqueuse rectale de même nature que celle du grêle, observée transitoirement.

6 - Ponction-biopsie du foie

Cette étude ne retrouve pas d'infiltration cellulaire pathologique au niveau du foie qui est en général d'architecture normale bien que dans l'un des cas (48) on retrouve dans les espaces porte une réaction mésenhymateuse faite de cellules de type histiocytaire, et dans un autre cas (49) une stéatose modérée intéressant environ le tiers des hépatocytes avec une discrète surcharge ferrique de ces derniers prédominant autour des espaces porte.

7 - Etude ganglionnaire

Dans l'un des cas (38), à l'occasion d'une laparotomie qui a fait découvrir de nombreux ganglions de la taille d'une noisette siègeant dans le mésentère et dans toute la région pré-aortique, comprimant l'ensemble du tube digestif, un examen histologique de ces adénopathies a été pratiqué et a montré que ces ganglions étaient le siège de 2 ordres de lésions : l'une de nature inflammatoire et spécifique très probablement tuberculeuse, bien qu'il n'ait pas été trouvé de BK à l'examen en fluorescence, l'autre de nature tumorale représentée essentiellement par une prolifération d'éléments plasmocytaires d'âge varié. Dans les autres cas seule la prolifération tumorale a été signalée.

8 - Biopsie de la crête iliaque

Cette biopsie a été pratiquée chez le 1er cas seulement (48) et a montré la présence dans le cortex osseux de lacunes contenant du tissu fibreux et de nombreuses cellules à noyaux irréguliers et des blocs de chromatine semblant être des plasmocytes atypiques. Par ailleurs, les aires de résorption osseuse étaient augmentées et il y avait de nombreuses couches ostéoïdes de dimensions normales avec présence de lignes de calcification fréquentes.

Malgré ces anomalies l'image radiologique paraissait cependant normale. Toutefois on ne retrouve pas dans les autres observations une telle étude anatomique. D'autre part nous avons vu que l'étude de la moelle osseuse n'a pas révélé d'anomalies particulières.

F/ - Etude immuno-chimique des protides :

C'est elle qui signe la maladie.

Nous avons vu plus haut que la protidémie et l'albuminémie étaient pratiquement toujours abaissées aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. L'analyse immuno-chimique des protides va révéler surtout des anomalies au niveau des globulines et va permettre essentiellement de déceler la présence de la protéine pathologique caractéristique de la maladie.

Soulignons d'emblée que cette protéine Ig A anormale se retrouve dans le sérum, dans les urines, dans la salive et dans le liquide intestinal.

1 - Au niveau du sérum

L'analyse des protides sériques par électrophorèse sur papier ou gel d'Agar a pu parfois être d'emblée significative en montrant une bande anormale. Cette bande était étendue de la zone des alpha 2 à la zone des béta-globulines. Chez l'adulte une telle bande a été retrouvée dans 1/3 des cas (48, 49, 7 bis I). Dans l'un des cas une bande discrète de mobilité béta 2, anormale, a été signalée (53). Dans d'autres cas on a pu constater une légère augmentation des fractions normales alpha 2 et béta-globulines. Dans les cas où la bande anormale a été nette, on a pu l'évaluer à 30 g/l (49) et 35 g/l (48) en soustrayant la valeur des alpha 2 et béta-globulines normales migrant dans la même région que la protéine pathologique. Chez l'enfant on n'a pas retrouvé de bande anormale singificative, par contre on a noté un net accroissement des alpha 2 dans 3 cas (1,2 et 4) et une augmentation des béta-globulines dans un cas (n° 3) .

L'étude des autres fractions globuliniques montre chez l'adulte soit un aspect normal soit une diminution de la fraction des gamma-globulines. Cette diminution est le plus souvent discrète (38) mais parfois franche (49). Chez l'enfant nous avons retrouvé à 2 reprises un taux normal des gamma et 2 fois un taux abaissé à 8 g/l (cas 3 et 4).

Par ailleurs nous avons retrouvé dans l'un des cas (n° 2) une augmentation de la fraction alpha 1 à 6 g/l.

- L'analyse immuno-électrophorétique des protides sériques en présence d'un anti-sérum humain normal polyvalent a permis dans l'immense majorité des cas, chez l'adulte, de déceler une anomalie franche de la ligne de précipitation des immuno-globulines A (IgA) qui consiste en une forte ligne de précipitation inhabituelle croisant à son extrémité anodique la ligne de la sérum-albumine et à son extrémité cathodique la ligne des Ig G, cette dernière étant habituellement faible. Cependant, cette analyse a pu être parfois normale chez l'adulte (53).
Par contre chez l'enfant elle a toujours montré la ligne de précipitation pathologique au niveau de l'Ig A croisant nettement la ligne des Ig G et paraissant en position plus basse que l'Ig A normale c'est-à-dire à migration plus rapide.

- L'utilisation d'un antisérum monospécifique anti-Ig A a permis de retrouver de façon constante, dans tous les cas, tant chez l'adulte que chez l'enfant, la ligne de précipitation pathologique caractéristique déjà suspectée avec l'antisérum polyvalent. Elle consiste en une large ligne à migration rapide, volumineuse, qui contient parfois dans sa concavité une petite ligne de précipitation beaucoup plus fine correspondant à la position de l'Ig A normale.

- Des réactions de précipitation ont été pratiquées sur tous les échantillons de la protéine pathologique des cas authentifiés de la maldie tant chez l'adulte que chez l'enfant, par SELIGMANN ont permis de constater que ces protéines pathologiques se reconnaissent toutes, et précipitent avec l'anti-sérumdu 1er cas de maladie des chaînes lourdes connu.

- En utilisant des anti-sérums spécifiques anti-chaînes légères kappa et lambda, on a pu constater que la protéine pathologique ne réagissait pas du tout et n'offrait aucune ligne de précipitation, ce qui laisse présager que cette protéine est dépourvue de chaînes légères kappa et lambda. Des réactions d'inhibition avec les immunsérums anti-chaînes légères ont donné les mêmes résultats.

- Le taux des Ig normales déterminé par diffusion radiale donne des chiffres très bas variant entre 3,3 et 6 mg/l pour les Ig G, et des chiffres à la limite inférieure de la normale pour l'Ig M variant entre 0,66 et 0,8 mg/l (48, 49, 38).

- Des expériences particulières, comparant par double diffusion en milieu gélifié la protéine pathologique à diverses globulines myélomateuses Ig A (49,64, 60, 62))à l'aide d'anti-sérums contenant des anti-corps précipitant spécifiquement avec la combinaison chaînes alpha - chînes lègères, o nt permis d'affirmer que cette protéine pathologique ne possède pas de chaînes légères. Elles ont permis en outre de montrer qu'il existe dans le sérum des malades des molécules d'Ig A normales avec leurs chaînes légères, mais leur taux est cependant toujours bas.

- La protéine pathologique a pu être purifiée (49). Après réduction et alkylation on a pu confirmer par électrophorèse au gel d'amidon en présence d'urée et à p H acide et par filtration sur gel de séphadex que la protéine en question ne comportait pas de chaînes légères.

- En utilisant des antisérums capables de distinguer les 2 sous-classes des chaînes lourdes alpha (alpha 1 et alpha 2) on a montré que la protéine pathologique ne comportait que des chaînes de la sous-classe alpha 1 et ceci a été démontré pour tous les cas sans exception. Par ailleurs onnâ pas réussi à démontrer de différence de structure antigénique entre les différentes protéines des cas connus de maladie des chaînes lourdes alpha. Ceci atteste le caractère monoclonal de la protéine.

- L'appréciation de la masse moléculaire,par passage sur colonne de Séphaeex calibrée en guanidine, du monomère de la protéine purifiée, a donné une valeur comprise entre 36 et 38000 (62, 49). Cette valeur a été confirmée par les mesures précises par le méthode d'Yphantis (49). Cette valeur de la masse moléculaire équivaut aux 2/3 d'une chaine lourde alpha. Cette portion oomprend le fragment Fc et une partie du fragment Fd.

La protéine pathologique a été trouvée très riche en glucides (62, 64, 49, 60, 59, 49) et l'analyse détaillée de ces glucides a donné la composition suivante (62, 49) :

Pour 100 mg de protéine :

+ 4,56 à 6,67 mg pour les hexoses totaux
+ 0,20 à 0,84 mg pour le fucose
+ 2,60 à 6 mg pour l'acide sialique
+ 2,80 à 7,6 mg pour lss hexoamines totales

soit environ 20 % du poids total de la protéine, alors que le taux normal de carbohydrates d'une Ig A normale ne dépasse pas 7,5 %.

Dans tous les cas étudiés, ona pu constater une grande tendance à la polymérisation de la protéine pathologique tant in vivo qu'in vitro (64). A l'ultracentrifugation analytique du sérum on trouve (62, 49, 48) : 57 à 80 % de constituants 4S, avec des pics intermédiaires entre 7S et 19S. L'existence de la protéine pathologique dans les pics 7, 9 et 11 S plaide en faveur d'une polymérisation (48). L'ultracentrifugation préparative en gradiant de densité de sucrose a montré que la protéine pathologique se répartissait tout le long du gradiant depuis la région où se trouve l'albumine jusqu'à une région où se trouvent des molécules plus lourdes que les Ig M. La filtration sur gel de Séphadex G 200 a montré qu'une proportion importante de la protéine pathologique était dans le Vo ou tout de suite après le Vo. Ces polymères ont été étudiés d'une part par passage sur colonne de Séphadex en guanidine, d'autre part par des expériences de réduction et alkylation dans diverses conditions. On a pu conclure que le phénomène de polymérisation impliquait d'une part de fortes forces non covalentes, d'autre part des liaisons disulfures. Cette polymérisation se produisait in vivo car on trouvait des polymères liés par des ponts disulfures lorsque le sérum avait été prélevé sur un agent alkylant tel que l'iodoacétamide (49). Ce phénomène de polymérisation expliquerait en partie le faible taux d'excrétion urinaire de la protéine pathologique.

2 - Au niveau des urines

La recherche de protidurie par les méthodes de routine a été négative chez l'adulte, et ceci s'explique par le fait que la protéine pathologique qui est très riche en hydrates de carbone précipite mal avec l'acide sulphosalicylique et 10 % d'acide trichloracétique. C'est pourquoi la recherche par la méthode de biuret après précipitation avec 20 % d'acide trichloracétique au point d'ébullition a pu montrer la présence de protéinurie. Toutefois chez l'adulte ce taux a été trouvé très faible et en général inférieur à 1 g/l (variant entre 0,05 et 1 g) sauf dans un cas où le taux était de 1,3 g/l (49).

Chez l'enfant nous avons constaté dans le cas n° 2 une protidurie à 4,6 g/l décelée par la thermocoagulation trichloracétique. Dans le cas n° 1 cet examen montrait des traces de protidurie, par contre ne révélait pas de protidurie dass les cas n° 3 et 4 et ce n'est qu'après une concentration de 200 fois que la protidurie a pu être décelée dans ces cas.

Le tracé électrophorétique des protides urinaires après ultracentrifugation a montré chez l'adulte dans 2 cas (48, 49) une bande anormale avec une mobilité identique à celle du sérum. Chez l'enfant il a montré dans un cas (n° 4) un aspect de filtration physiologique avec peu d'albumine et une trainée indifférenciée de globulines sans bande anormale cependant.

L'étude immuno-électrophorétique des protides urinaires a retrouvé dans tous les cas chez l'adulte une protéine pathologique ayant les mêmes caractéristiques physico-chimiques que celles de sérum sauf dans un cas (32) où la mobilité de protéine urinaire était beaucoup plus lente que celle de la protéine sérique, il s'agissait probablement d'un polymère. Chez l'enfant cette étude a été pratiquée sur les cas n° 2, 3 et 4 et a toujours montré une protéine urinaire identique à celle retrouvée dans le sérum avec toujours un double trait de précipitation avec l'antisérum Ig A, l'un de grosse taille, plus rapide, correspondant à la protéine pathologique et l'autre plus petit contenu dans la concavité du 1er et correspondant à l'Ig A normale.

La recherche de protéine thermosoluble de Bence Jones dans les urines a toujours été négative tant pour l'adulte que pour l'enfant sauf dans le cas princeps où une très petite quantité a été retrouvée (48) témoignant de l'existence d'une très petite quantité de chaînes légères libres dans les urines.

3 - Au niveau de la salive

La protéine pathologique a été recherchée au niveau de la salive totale par une tentative de précipitation par un antisérum Ig A et a montré dans 2 cas (48, 49) chez l'adulte la présence de cette protéine avec les mêmes propriétés électrophorétiques et antigéniques que celle retrouvée dans le sérum et l'urine. Cependant l'étude de la salive parotidienne recueillie au niveau du canal de Sténon n'a jamais montré chez l'adulte la présence de la même protéine, par contre on a remarqué une baisse de taux d'Ig A exocrine normale dans l'un des cas (49). Chez l'enfant on a pratiqué dans l'un des cas (n° 4) un examen immuno-électrophorétique de la salive prélevée à 2 reprises au niveau du canal de Stŏnon.

Cet examen a montré une importante ligne de précipitation d'Ig A normale accompagnée d'une fine ligne de migration plus rapide dont la similitude avec les chaînes lourdes d'Ig A existant dans le sérum est évidente.

4 - Au niveau du liquide jéjunal

Le liquide jéjunal recueilli par tubage en présence d'acide épsilon-amino-caproïque, d'inhibiteur de la tryopsine de soja, d'iodo-acétamide, d'antibiotiques et d'azide, chauffé ensuite à 56° C pendant 30 minutes, filtré, centrifugé et concentré a été étudié par analyse immuno-électrophorétique (49, 38, 6). Cette étude a montré une quantité appréciable de protéine pathologique ayant la même mobilité électrophorétique et les mêmes propriétés antigéniques que celle retrouvée dans le sérum. L'immuno-électrophorèse effectuée sur un antisérum polyvalent montre cependant une baisse très importante des autres protéines sériques et l'Ig A exocrine normale pouvait être totalement absente (38).

5 - Au niveau des biopsies du grêle

Les études d'immuno-fluorescence et les analyses radio-immuno-électrophorétiques (48, 49, 62, 64, 38, 53) des échantillons de biopsie du grêle, mis en culture en présence d'acides aminés marqués au C 14 ont pu démontrer que la protéine pathologique était synthétisée au niveau de la prolifération tumorale de l'intestin grêle, et qu'à ce niveau il n'y avait pas de synthèse de chaînes légères.

Ainsi, au niveau de la nappe cellulaire qui infiltre le chorion il n'y avait de réaction de reconnaissance qu'avec le sérum anti-Ig A au niveau des coulées de substances extra-cellulaires, et parfois une faible fluorescence intra-cellulaire . Les réactions étaient par ailleurs négatives avec les immunsérums anti-chaînes légères kappa et lambda, en dehors de quelques rares plasmocytes synthétisant des Ig G et Ig M. Ces dernières étaient toujours de faible importance et parfois on ne notait pas du tout de synthèse d'Ig G. Les caractères de la protéine pathologique synthétisée au niveau des fragments de biopsie mis en culture étaient en tous points identiques à ceux de la protéine sérique.

6 - Au niveau des biopsies rectales

Les études immuno-chimiques des biopsies rectales pratiquées dans quelques cas (49) n'ont pas révélé la production à ce niveau de la protéine pathologique.

7 - Au niveau des os (biopsie de moelle)

Les études d'immuno-fluorescence et par culture suivie d'immuno-électrophorèse et autoradiographie ont pu montrer dans l'un des cas (48) la synthèse par la moelle osseuse de la protéine pathologique. Il s'agit du seul cas où une infiltration tumorale a été retrouvée à ce niveau. Les cellules effectuant cette synthèse étaient à moitié des cellules plasmocytaires et à moitié des moyens et grands leucocytes. Ailleurs cette synthèse n'a pas été retrouvée (38,49).

8 - Au niveau des ganglions mésentériques

Les études immuno-chimiques ont pu prouver qu'au niveau des ganglions mésentériques la seule immuno-globuline synthétisée en quantité appréciable était la protéine pathologique et qu'il n'y avait pas à ce niveau, de synthèse des chaînes légères (38,53).

G/ - Evolution et traitement

Il est sans doute encore trop tôt pour émettre une opinion définitive sur l'évolution de cette maladie de connaissance si récente. D'autre part, les renseignements recueillis à travers les observations déjà publiées sont trop peu consistants pour pouvoir donner des précisions valables.

En étudiant plus haut la période précédant l'hospitalisation des malades, et qui correspond à l'évolution non traitée de la maldie, nous avons pu conclure que cette évolution était faite de périodes de rémission spontanées suivies d'aggravation aboutissant à une altération progressive et profonde de l'état général, amenant le malade à l'hôpital dans un état souvent cachectique nécessitant une réanimation intense.

L'évolution sous traitement au cours de l'hospitalisation est très variable selon le malade et selon le traitement mis en cours. Nous verrons en détail tous les cas publiés chez l'adulte, et nous essayerons de les comparer à l'enfant.

Dans le cas n° 1 (48), la malade a été soumise au régime sans gluten pendant les trois premiers mois de son hospitalisation sans que ce régime puisse apporter d'amélioration clinique ou anatomique. Par la suite la malade a été traitée par la Prednisone (1/2 mg/Kg/j.) et le Melphalan (2 puis 4 mg/jour). Ce traitement a entrainé une rapide amélioration du poids et de l'aspect des selles. Deux mois plus tard le Melphalan était arrêté en raison d'une leucopénie et la dose de Prednisone était abaissée à 1/4 mg/Kg/j) Cependant la diarrhée s'est reproduite de façon plus grave en dépit de la réadministration du Mélphalan et de l'addition de Chlorambucil (6 mg/24 h.). La patiente a perdu alors beaucoup de poids eta présenté plusieurs crises de tétanie. Il n'y avait aucune masse abdominale palpable, et l'examen clinique du foie, de la rate et des ganglions périphériques n'a montré aucun changement au cours de l'évolution de la maladie. Au 10ème mois de l'hospitalisation, les radiographies du squelette restaient normales de même que la lymphographie. Les examens biologiques révélaient alors une chute du taux des protides à 53 g/l entrainant le taux d'albumine à 25 g/l, celui des gamaglobulines à 3 g/l. Les biopsies jéjunales pratiquées à différents niveaux montraient alors le même infiltrat massif mais avec une stricte réduction de l'affinité des cellules lymphoïdes au PAS et à la pyronine. Les conditions de la patiente continuant à se détériorer celle-ci a quitté l'hopital pour rejoindre son foyer en état de cachexie après 13 mois d'hospitalisation. Ici donc, aucune rémission, ni clinique, ni biologique ni anatomique.

La malade du 2ème cas (38) a été soumise au régime sans gluten pendant les 3 premières semaines de son séjour à l'hopital, mais ce régime a été un échec. Traitée pendant un an par les antituberculeux (Isoniozide, Ethionamide et Streptomycine), son état s'est alors amélioré, ce dont témoignent : une augmentation du poids de 10 Kg, un fécalogramme redevenu normal et une grossesse qui a évolué de façon satisfaisante. Mais cette amélioration n'a été que transitoire et une aggravation du syndrome de malabsorption avec une stéatorrhée de 18 g/24 h. et un amaigrissement de 9 Kg ont motivé une nouvelle hospitalisation 4 mois plus tard.

Une biopsie jéjunale a montré alors les mêmes lésions que celles constatées au départ malgré un aspect radiologique normal du grêle. L'aggravation de la malabsorption s'est accompagnée d'une poussée très douloureuse de la pelvispondylite (qui évoluait depuis 4 ans) ce qui a conduit à entreprendre une corticothérapie à dose élevée. Au cours de cette évolution on remarque le taux modérément élevé de la protéine pathologique qui est demeuré stable tout au long de l'évolution, ce qui prouve que ce taux n'est pas proportionnel à la sévérité de l'affection digestive. Ici donc rémission clinique sans rémission biologique ni anatomique.

Le malade du cas n° 3 (49) n'a reçu qu'un traitement symptomatique pendant les 2 premiers mois de son séjour à l'hopital. Ensuite un traitement à base de Chlorambucil (1,5 g/j) a été institué associé à la Nystatine per os. Vingt jours plus tard la Prednisone était ajoutée avec une dose de départ de 30 mg/j., progressivement abaissée ensuite. Au cours du mois suivant l'état du malade s'est considérablement amélioré et son poids est redevenu normal. Ensuite un traitement à base de Melphalan (4 mg/j.) et de Chlorambucil (6 mg/j.) devait être institué, mais les auteurs n'ont pas précisé la durée de ce traitement. Leur malade devait être complétement asymptomatique après 14 mois de son admission. Une étude anatomique du grêle faite au cours du 6ème mois de la rémission clinique a montré une régression sensible des lésions sauf au niveau du prélèvement le plus praximal. Et la synthèse de la protéine pathologique persistait toujours.
Donc rémission clinique, sans rémission biologique ni anatomique.

Le malade du cas n° 4 (6) a vu l'évolution de sa maladie comporter des périodes de relative stabilisation spontanément ou grâce à la corticothérapie et de façon plus durable grâce au Melphalan. Cette évolution a été émaillée d'épisodes chirurgicaux entraînant trois interventions, dont une avec résection limitée du grêle.

Le malade du cas n° 5 (53) a reçu pendant les 8 premiers jours de son séjour à l'hôpital un traitement purement symptomatique. Ensuite un traitement antibiotique a été institué à base de Tétracycline-Oléandomycine (Sigmanycine 2 g/j. per os), Ampicilline (Totapen 2 g/j. en injection IM) et Nystatine (Mycostatine 6 cp/j.)

Au bout de 2 mois le malade était autorisé à quitter l'hôpital, son état général étant considérablement amélioré de même que le transit intestinal. Le poids avait augmenté de 9 Kg. Le fécalogramme passait de 1400 g. à 200 g/24 H.. A partir du 2ème mois le traitement était réduit à 2 antibiotiques : Tétracycline et Oléandomycine (Sigmamycine 1,5 g/j.) associés à la Nystatine (Mycostatine 6 cp/j.). Au 3ème mois de traitement l'état général du malade était satisfaisant, son poids amélioré de 2 Kg. Il a été alors autorisé à reprendre son travail. L'étude anatomique du grêle était alors celle du lymphome méditerranéen, tandis que l'étude immunologique retrouvait la protéine pathologique. Le traitement devait alors être poursuivi avec les mêmes antibiotiques à une dose légèrement plus élevée(Sigmamycine 2 g/j.). Au bout du 10 ème mois de traitement l'état du malade s'améliorait progressivement. Son poids avait encore augmenté de 8 Kg en 7 mois, son transit intestinal était normal et régulier. L'étude des immunoglobulines a montré alors la disparition de la protéine anormale dans le sérum et les urines. Une nouvelle biopsie du grêle révélait de même une nette régression des lésions. Le traitement par la Tétracycline-Oléandomycine devait alors être maintenu à la dose de 1,5 g/jour.

La malade du cas n° 6 (32 III) a vu son état général s'améliorer avec un traitement associant une rééquilibration hydro-électrolytique, des pansements intestinaux, de la sulfaguanidine puis des corticoïdes donnés sous forme d'hémisuccinate d'Hydrocortisone en IV pendant 2 semaines puis de Prednisone à la dose de 20 mg/j. Cette corticothérapie a été arrêtée au bout de 27 jours, la malade devait ensuite recevoir des vitamines et des pansements intestinaux pendant 33 jours. Cependant une aggravation de l'état de la malade devait survenir. La Prednisone est alors prescrite à la dose de 30 mg/j. Ce traitement n'a pu entrainer qu'une diminution légère de la diarrhée et une amélioration transitoire de l'état général, la malade devait décéder quelques jours plus tard alors dans un tableau d'adynamie et de cachexie sévère. Son séjour hospitalier n'avait duré que 5 mois.

La malade du cas n° 7 (6 bis !) a été traitée par la Prednisone à des doses variant entre 20 et 40 mg/j. selon la sévérité des symptômes abdominaux. A ce traitement on a associé des perfusions liquidiennes d'albumine humaine et d'acides aminés, ainsi qu'une calcithérapie et une vitaminothérapie.

Cependant aucune amélioration clinique ou biologique n'a été constatée, on a signalé par contre des crises aiguës fréquentes avec exacerbation des symptômes. Le régime sans gluten n'a été d'aucune efficacité. La malade devait décéder après un mois de séjour hospitalier.

La malade du cas n° 8 (7 bis II) a été traitée par la Prednisone à des doses variant de 10 à 20 mg/j. Ce traitement associé au traitement symptomatique (perfusions liquidiennes, vitamines ...) a pu amener une bonne évolution clinique. Le nombre des selles diminuait et le poids augmentait modérément. Cependant les rechutes étaient fréquentes et comportaient une diarrhée et des douleurs abdominales. Le régime sans gluten n'a pas eu d'effet. Evacuée dans un service de chirurgie pour une laparotomie exploratrice à la suite de la découverte de masses abdominales sensibles, la malade a refusé l'intervention et demandé à quitter l'hôpital. Elle a été revue ensuite à 2 reprises à titre externe, et on a pu noter une aggravation de l'amaigrissement, les symptomes subjectifs et les résultats des tests usuels de laboratoire étaient restés sans changement.

La malade du cas n° 9 (7 bis III) n'a survécu que quelques jours à l'intervention chirurgicale indiquée à la faveur d'un syndrome abdominal douloureux aigu. Le traitement qui a été une véritable réanimation massive comportant de nombreuses transfusions sanguines, des stéroïdes et des antibiotiques, n'a pas empêché l'issue fatale.

(SELIGMANN et MIHAESCO (73) ont publié récemment un article où il s'agit d'une rémission clinique et biologique survenue dans 3 cas, dont l'un est celui de ZLOTNICK (74). Mais on ignore le traitement qui a été donné dans ces cas).

Cette énumération détaillée des différentes formes évolutives de la maladie chez l'adulte, imposée par la diversité des symptomes et des traitements illustre bien le génie évolutif très particulier de la maladie de même que l'efficacité toute relative et peut-être encore douteuse des médications utilisées. Nous commenterons plus loin l'effet de chacune de ces médications.

Chez l'enfant, de même, les phénomènes n'ont pas été plus univoques.

Notre premier malade n'est resté qu'une dizaine de jours à l'hôpital au cours desquels un traitement symptomatique n'a pas pu empêcher l'évolution vers la cachexie. Rappelons que ce malade avait été traité 15 mois plus tôt par l'isoniazide pendant 9 mois pour une suspicion de péritonite tuberculeuse. Ce traitement n'a pu amener qu'une amélioration transitoire pendant 3 mois seulement. La maladie aura duré au total 16 mois.

Le 2ème enfant a été traité par trois médicaments entituberculeux (INH, Ethionamide et Streptomycine) à partir de la 3ème semaine d'hospitalisation lors de la découverte de l'ascite. A ce traitement a été associée la Prednisone à la dose de 1 mg/Kg/j. au départ. Cependant, ce traitement n'a été efficace que lorsque la dose de Prednisone a été augmentée à 2 mg/Kg/j. On a vu alors la fièvre et les crises diarrhéiques et douloureuses disparaitre en même temps que le poids amorçait une augmentation franche et progressive (voir tableau n° 1 A). L'amélioration a duré près d'un mois et demi. Puis, dès que la dose de Prednisone fut abaissée à 0,5 mg/Kg/j., la diarrhée devait réapparaitre ainsi que les douleurs abdominales. La fièvre s'élevait aux alentours de 40° C, le poids chutait brutalement, et l'on percevait à la palpation abdominale une masse sensible. Dès lors les conditions générales de la malade s'aggravaient progressivement malgré l'élévation de la dose de Prednisone à 1 mg/Kg/j. La mort devait survenir après 18 mois d'évolution totale.

Le 3ème enfant (cf. tableau n° 1.B) a reçu dès son admission un traitement symptomatique qui n'a eu aucun effet favorable. Dès la 3ème semaine d'hospitalisation une corticothérapie était instituée, associée à une polychimiothérapie. C'est ainsi que la Prednisone per os a été adminsitrée à raison de 3 mg/Kg/j au départ, dose qui devait être poursuivie ensuite à doses décroissantes. La polychimiothérapie comprenait la 6 - Mercaptopurine per os à raison de 2 mg/Kg/jour et le sulfate de Vinblastine à raison de 0,2 mg/Kg/ semaine en perfusion intraveineuse à des doses progressivement croissantes jusqu'à la dose maximale de 0,35 mg/Kg/semaine. Vingt jours plus tard l'enfant était transformée : aucune douleur n'était ressentie, le poids était augmenté et les masses abdominales avaient sensiblement diminué de volume.

Deux semaines plus tard, les masses n'étaient absolument plus perçues, et la diarrhée avait complétement disparu. Deux mois après le début du traitement on a noté la réapparition d'une petite masse abdominale, l'enfant étant malgré cela en bon état général. La 6 - mercaptopurine et la Vinblastine étaient alors arrêtées, et le relai pris par le Chlorambucil à la dose de 0,2 mg/Kg/j. per os. En même temps on amorçait la baisse progressive des doses journalières de Prednisone. Au 4ème mois de traitement l'état de l'enfant s'améliorait de jour en jour, aucun trouble digestif n'était signalé , cependant il persistait une hyperleucocytose à 17000 dont 78 % de polynucléaires neutrophiles. On a commencé alors une 2ème cure de Vinblastine avec les mêmes doses que précédemment. Un mois 1/2 plus tard l'enfant quittait l'hôpital après un séjour de 5 mois. Son poids s'était amélioré de 1 Kg, mais son état général était très satisfaisant. On ne notait ni troubles digestifs, ni masses abdominales palpables. La cure de Velbé venait à sa fin, le traitement devait être à nouveau poursuivi par le Chlorambucil à raison de 0,2 mg/Kg/jour, associé à la Prednisone dont la dose était alors abaissée à 10 mg/jour. Un mois plus tard l'enfant devait être hospitalisée pour bilan, son poids s'était alors amélioré de 1,Kg 300 depuis sa sortie. La corticothérapie était alors arrêtée et le traitement poursuivi par le Chlorambucil à la même dose. La rémission clinique devait persister et au mois de mars 1971 la rémission biologique devait être constatée avec la disparition totale de la protéine pathologique. L'enfant fut maintenue sous traitement d'entretien par le Chlorambucil. Malgré cela, après une rémission biologique de 6 mois, en septembre 71, la protéine pathologique a été à nouveau constatée au niveau sérum, alors que la rémission clinique parfaite persistait. A la suite de cette rechute biologique une 2ème cure de 6 - Mercaptopurine et de Vinblastine devait être instituée pendant 1 mois 1/2 aux mêmes doses que précédemment, sans corticothérapie, traitement qui a été relayé à nouveau par le Chlorambucil. A la suite de cette cure, l'examen immuno-chimique a révélé à nouveau la disparition de la protéine pathologique au mois de mars 1972. Cette 2ème rémission biologique est donc survenue plus rapidement que la 1ère à la suite du traitement polychimio-thérapique sans hormonopathie. En avril 1972 l'enfant pesait 27 Kg, ne souffrait d'aucun trouble; l'examen ne révélait aucune anomalie au niveau de l'abdomen, de même la formule sanguine était dans les limites de la normale. En mai 1972, une cure de 6 - Mercaptopurine de 45 j. a été instituée en vue de prévenir une éventuelle rechute biologique.

A l'heure où nous présentons ce travail l'enfant se trouve en excellent état, après plus de 4 années d'évolution.
Ici donc, rémission clinique et biologique.

Le 4ème enfant (cf. tableau n° 1.C) a reçu un traitement symptomatique durant la 1ère semaine d'hospitalisation. Ce traitement qui associait de la sulfaguanidine et du Métronidazole avec une rééquilibration hydro-électrolytique, a pu contrôler les premiers épisodes diarrhéiques. Ensuite une antibiothérapie associant de la Pénicilline G et du Chloramphénicol a été instituée à l'occasion d'une pneumopathie aiguë, d'où légère amélioration. Deux semaines plus tard une nouvelle crise diarrhéique est survenue, mais la sulfaguanidine est restée sans effet. Deux semaines après, une association de corticothérapie et de polychimiothérapie a été instaurée, calquée sur le traitement de la 3ème enfant malade. Ce traitement comportait de la Prednisone (1 mg/Kg/J) per os, 6 - Mercaptopurine (1,5 mg/Kg/J) per os et sulfate de Vinblastine (0,1 mg/Kg/semaine) en perfusion intraveineuse. Une amélioration a été constatée au bout de 2 mois de traitement marquée par la régression des signes fonctionnels, l'amélioration du poids et de l'état général. La 6 - Mercaptopurine a été alors arrêtée, et le traitement était poursuivi par la Prednisone en prise quotidienne et la Vinblastine en perfusions hebdomadaires pendant un mois 1/2. Au cours de cette période le malade avait quitté l'hôpital en excellent état général malgré une faible amélioration de poids. Cependant le traitement devait être ensuite interrompu pendant 4 mois, par le malade. Au terme de ces 4 mois d'abstention, le contact ayant été repris avec le malade, une amélioration spontanée nette était constatée : le malade avait gagné 13 Kg et n'a accusé aucun trouble digestif. Une 2ème cure hormono-chimiothérapique était entreprise avec la Prednisone per os à la dose de 2 mg/Kg/jour au départ et qui devait être poursuivie pendant 4 mois à doses progressivement décroissantes, et Vinblastine pendant 6 semaines en perfusions veineuses hebdomadaires avec une dose maximale de 0,4 mg/Kg en commençant à 0,2 mg/Kg. Au bout d'un mois 1/2, la Vinblastine a été relayée par le Chlorambucil (0,2 mg/Kg/J.) per os, associé à la Prednisone qui était donnée alors à la dose de 0,75 mg/Kg/J. L'état du malade restait stationnaire avec quelques épisodes diarrhéiques de courte durée accompagnés de discrètes douleurs abdominales.

Cependant le malade ne prenait pas régulièrement son traitement et ne se présentait que rarement au contrôle, durant les 4 mois suivants. Au bout de ces 4 mois, une nouvelle crise diarrhéique devait survenir altérant progressivement l'état du malade qui refusait tout traitement et devait décéder 2 mois 1/2 après.

On voit ainsi que l'évolution, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, est caractérisée par une suite de rémissions suivies de rechutes de plus en plus rapprochées où le traitement a été inégalement efficace selon le malade. Nous commenterons dans le chapitre suivant la valeur des différents traitements.

V - COMMENTAIRES

L'étude comparative que nous venons d'effectuer entre nos quatre observations chez l'enfant et les différentes observations de la littérature concernant l'adulte, peut sans doute nous permettre de tracer les lignes générales de la maladie des chaînes lourdes alpha. Mais avant d'entreprendre cette analyse quelques commentaires s'imposent.

- Du point de vue étiopathogénique, nous avons pu remarquer que nos malades étaient des enfants dont l'âge variait de 10 à 14 ans. Ils appartiennent donc à l'âge de la 2ème enfance. Dans ce sens, donc, nos observations sont en contradiction avec les opinions des auteurs qui faisaient de la maladie des chaînes lourdes alpha une maladie exclusive de l'adulte jeune. Quant au sexe, la prédominance féminine notée chez l'adulte à 66 % n'a pas été retrouvée chez nos enfants où nous avons compté 2 filles et 2 garçons, cependant le petit nombre de nos observations ne permet pas de trancher. Du point de vue répartition géographique, l'Algérie compte bien sûr parmi les pays du pourtour méditerranéen où cette maladie a été décrite. Mais il faut signaler que la répartition des malades à l'intérieur du territoire est assez régulière. En effet 2 de nos malades sont des Arabes de la région algéroise, le 3ème est un Arabe originaire de Sétif (Est Algérien) et le 4ème un Kabyle. Ce fait laisse penser que la maladie pourrait se retrouver dans toutes les régions du territoire, donc toutes les ethnies : ceci n'a rien d'étonnant puisque les migrations à l'intérieur du pays ont favorisé inéluctablement le mélange des différentes ethnies.

Par ailleurs le nombre de nos cas nous paraît très élevé (4 cas en 3 ans), alors que la maladie des chaînes lourdes elle-même est considérée comme maladie rare notamment en ce qui concerne l'enfant. Enfin l'enquête familiale pratiquée dans les familles des enfants des cas n° 1, 2 et 4 n'a retrouvé aucun autre cas familial. Les anomalies familiales que nous avons retrouvées au niveau de l'Ig A ne sont que quantitatives.

- Du point de vue clinique, c'est surtout avec la diarrhée que débute la maladie et c'est elle, en général, qui attire l'attention des parents qui n'amènent leurs enfants qu'après plusieurs crises diarrhéiques, quand l'amaigrissement commence à les inquiéter. Si bien que, lors de l'hospitalisation, le 1er diagnostic évoqué peut être erronné puisque dans 3 cas sur 4 le diagnostic de péritonite tuberculeuse a été porté, la tuberculose restant une maladie fréquente en Algérie. Mais bientôt la triade symptomatique (diarrhée, douleurs abdominales, amaigrissement) devient très nette, exactement comme chez l'adulte. L'examen clinique a retrouvé une fois une ascite, 2 fois des masses abdominales palpables de façon transitoire, une fois une petite hépatomégalie passagère, mais jamais de splénomégalie ni de ganglions superficiels. Tous ces signes ont été retrouvés chez l'adulte avec la même incidence sauf pour l'ascite, alors que les masses abdominales n'ont été notées qu'une seule fois. Par contre, on ne retrouve pas d'hippocratisme digital chez l'enfant alors qu'il a été signalé souvent chez l'adulte ; de même a-t-on pu retrouver une fois chez ce dernier des polymicroadénopathies superficielles.

- Du point de vue biologique, pour des raisons techniques, nos malades n'ont pas explorés de façon très complète à l'inverse de certaines observations de l'adulte. Cependant, on constate toujours l'empreinte biologique majeure de la maladie, qui est le syndrome de malabsorption globale concernant lipides, glucides, protides et électrolytes. La vitesse de sédimentation est élevée au même titre que pour l'adulte. La moelle osseuse a montré dans un cas chez l'enfant une dépression de l'érythropoïèse, signe qui a pu être retrouvé dans l'une des observations chez l'adulte. Quant aux autres signes biologiques, ils sont pratiquement superposables à ceux de l'adulte en particulier l'anémie légère et l'hyperleucocytose.

La parasitose intestinale retrouvée dans deux de nos observations reflète bien l'incidence d'infiltration parasitaire commune à toute la population nord-africaine en général avec incidence particulière pour la maladie des diarrhées lourdes où a, d'ailleurs chez l'adulte, on a souvent signalé une parasitose intestinale à type Giardia, Trichomonas ou Entamoeba coli.

- Du point de vue radiologique, on a retrouvé à 2 reprises l'image dite de "grêle fonctionnel". Dans les deux autres cas le transit du grêle n'a pas été pratiqué. Cette image radiologique particulière caractérisée par la fragmentation et la floculation de la baryte ainsi que par les irrégularités des plis de la muqueuse associées au retard de l'évacuation a été retrouvée dans tous les cas de l'adulte. Sans être pathognomonique de la maladie, cette image est hautement évocatrice et traduit l'atteinte diffuse de la muqueuse du grêle sur toute sa longueur. C'est cette atteinte diffuse qui justement est à l'origine du syndrome de malabsorption où réside toute la gravité de la maladie. En ce qui concerne le côlon nous avons retrouvé une fois un dolicho-mégacôlon. Chez l'adulte on signale dans un cas un dolichocôlon (48) et dans un autre un dolicho-sigmoïde (52). Il est intéressant de noter l'absence d'anomalies au niveau de la muqueuse colique dont l'image radiologique est strictement normale, contrastant avec l'atteinte sévère et diffuse du grêle. La radio du squelette a été normale dans les 3 cas où on a pu la pratiquer chez l'enfant, et on sait que chez l'adulte aucune image pathologique n'est rapportée à ce sujet. Ceci est en faveur de l'absence de métastases osseuses de la prolifération tumorale du grêle. La lymphographie isotopique a pu être pratiquée une seule fois chez l'enfant et n'a montré aucune anomalie. Chez l'adulte on n'a noté une anomalie de la lymphographie que dans un cas (38) où précisément une tuberculose ganglionnaire mésentérique était associée ; il s'agissait d'un blocage lymphatique lombaire par des ganglions tumoraux.

- Du point de vue anatomique, nous regrettons de n'avoir aucun document pour étudier la structure de la prolifération du grêle. En effet la biopsie du grêle n'est pas encore de pratique courante chez l'enfant dans nos services. D'autre part, l'autopsie n'a pu être pratiquée chez les 3 enfants décédés, les décès ayant eu lieu hors de l'hôpital.

Mais l'on sait que l'étude anatomique n'est pas indispensable au diagnostic puisque celui-ci est surtout immunologique. Tout au plus l'étude anatomique du grêle aurait-elle pu nous permettre de vérifier la prédominance plasmocytaire de l'infiltration au niveau de la lamina propria comme cela a été noté chez l'adulte. Pour notre cas n° 3, cette étude nous aurait permis de confronter l'évolution anatomique des lésions avec les rémissions cliniques et biologiques. Il est intéressant de noter que l'étude anatomique du grêle chez l'adulte n'a jamais montré de signes de malignité au niveau de la prolifération cellulaire tumorale (pas de dystrophies cellulaires, pas de mitoses nombreuses, pas d'anomalies nucléaires). En outre, les laparatomies et l'autopsie ont pu confirmer l'abs ence de métastases au niveau des différents viscères. Ceci prouve une fois de plus que la malignité de la maladie n'est pas due à la prolifération tumorale elle-même mais à la sévérité du syndrome de malabsorption qu'elle est capable d'entraîner.

- - Du point de vue immunologique, le diagnostic dans nos cas, ne fait aucun doute puisque l'image de précipitation avec le sérum monospécifique anti-Ig A est identique à celle décrite dans toutes les observations adultes. Signalons cependant que ce diagnostic a été fait dans les 2 premiers cas à titre rétrospectif puisqu'à la date d'hospitalisation de ces 2 malades (avril et juillet 1968) la maladie n'était pas encore connue ; et c'est M. SELIGMANN qui les a lui-même identifiées lors de sa visite à Alger en octobre 1969 en revoyant les examens immuno-électrophorétiques des cas suspects identifiés parmi deux milliers de dossiers de malades présentant des symptomes diarrhéiques avec des anomalies de l'Ig A. Le cas n° 3 par contre a été diagnostiqué lors de la 1ère hospitalisation après quelques jours au vu du tableau clinique. Tandis que pour le cas n° 4, le diagnostic a été porté un peu tardivement lors de la 2ème admission en septembre 1970, alors que depuis juin 1969 le malade avait fait trois séjours hospitaliers dans des services différents. De toute façon, tous ces examens immunologiques avec l'antisérum humain total et l'anti-sérum monospécifique anti Ig A, ont été contrôlés par M. SELIGMANN . Au niveau des urines la protéine pathologique a été retrouvée dans tous nos cas sauf le 1er où la recherche n'a pas été pratiquée, et ceci correspond exactement à ce qui se passe chez les malades adultes.

Dans l'un de nos cas (n° 4) la protéine pathologique a été identifiée dans un échantillon salivaire prélevé au niveau du canal de Sténon, phénomène qui n'a jamais été rapporté chez l'adulte où la protéine pathologique n'a été retrouvée que dans la salive totale et jamais dans la salive parotidienne pure. Cependant, un risque de contamination par la salive buccale de notre échantillon ne peut être formellement exclu.

- Du point de vue évolutif, l'étude chez l'adulte ne peut être faite de façon satisfaisante puisque le recul est insuffisant, et que les renseignements fournis par les observations sont incomplets. Pour nos enfants, nous remarquons que deux d'entre eux (cas n° 2 et 4) sont décédés après 18 et 31 mois d'évolution totale. Un autre cas (n° 1) a quitté l'hôpital dans un état moribond 16 mois après le début de sa maladie. Un seul malade (cas n° 3) survit encore après plus de 4 ans d'évolution. En général l'allure évolutive de la maladie chez l'enfant est superposable à celle de l'adulte, elle est faite de rémissions suivies de rechutes de plus en plus rapprochées jusqu'au stade fatal où tous les moyens de réanimation s'avèrent inefficaces.

- Du point de vue thérapeutique, nos 2 premiers malades n'ont pas pu bénéficier d'un traitement à visée étiopathogénique puisque le diagnostic n'a été fait que de façon rétrospective. Ils ont reçu un traitement symptomatique associé à un traitement anti-tuberculeux parce qu'on avait évoqué au départ une péritonite tuberculeuse dans les 2 cas. Ce traitement n'a pas été efficace évidemment. Cependant l'association de Prednisone dans le 2ème cas, d'abord à 1 mg/Kg/j. puis surtout à 2 mg/Kg/j., a pu influencer transitoirement l'état général, la fièvre, le courbe de poids, les symptômes digestifs et le volume des masses abdominales (cf. tableau n° 1.A), mais l'issue fatale n'a pu être évitée ensuite. Le 3ème malade a pu être traité dès le départ par l'association de polychimiothérapie et de corticothérapie à fortes doses (3 mg/Kg/j.). Ce traitement a donné les très bons résultats que nous connaissons, puisque l'enfant est en rémission depuis plus de 22 mois, malgré une rechute biologique passagère (cf. tableau n° 1.B). Dans le 4ème cas, nous n'avons pas eu d'aussi bons résultats malgré l'association de polychimio-corticothérapie pour les trois raisons suivantes : d'abord le retard de diagnostic, ensuite les doses insuffisamment élevées des drogues, enfin le mauvaise surveillance du traitement due à l'indocilité du malade (cf. tableau n° 1.C). Malgré cela la survie a été prolongée au 31 ème mois alors que les 2 premiers malades devaient décéder en moins de 18 mois.

Le schéma thérapeutique que nous avons adopté pour notre malade n° 3 n'a été utilisé par aucun des auteurs chez l'adulte. Ces auteurs ont donné dans certains cas une polychimiothérapie à base de Melphalan et de Chlorambucil sans grand succès. La corticothérapie a été utilisée par la majorité des auteurs, seule, ou associée à la chimiothérapie mais à doses faibles variant de 0,5 à 1 mg/Kg/j. , elle a pu donner dans quelques cas de maigres résultats transitoires. Un des traitements mérite cependant notre attention, c'est celui de ROGE (53) qui a utilisé une association de trois antibiotiques à large spectre pendant 10 mois et a réussi à obtenir une triple rémission clinique, anatomique et biologique.

Il semble donc que, si certaines rémissions ont pu être signalées sans aucune thérapeutique, celles-ci étaient uniquement cliniques et non biologiques, et de courte durée par ailleurs. La corticothérapie utilisée seule n'a pu être efficace qu'à fortes doses comme on l'a vu pour notre cas n° 2 (cf. tableau n° 1.A). La chimiothérapie utilisée seule ou associée à la corticothérapie à faibles doses ne semble avoir donné de résultats appréciables comme il ressort des observations des adultes. Par contre, la chimiothérapie associée à de fortes doses de corticoïdes a pu donner les meilleurs résultats comme chez notre malade n° 3, chez qui nous avons obtenu une rémission clinique et biologique de durée appréciable. Quant au traitement par l'antibiothérapie au long cours il a pu amener une triple rémission dans l'un des cas adultes (53).

En conclusion, sans perdre de vue que la maladie semble avoir un génie évolutif assez particulier, on peut se demander quelle est la valeur réelle des divers traitements qui ont été proposés à ces malades ? Les très bons résultats tant cliniques que biologiques et la longue durée de l'évolution obtenus chez l'enfant 3. Bahia (cas n° 3) nous incitent à recommander le traitement qu'elle a reçu : corticothérapie à fortes doses associée à une polychimiothérapie. Cette polychimiothérapie est faite de traitement d'induction et de réinduction par le sulfate de Vinblastine et la 6 - Mercaptopurine suivi d'un traitement d'entretien par le Chlorambucil associé à la 6 -Mercaptopurine.

Cependant les résultats obtenus par ROGE(53) qui a utilisé une polyantibiothérapie au long cours paraissent intéressants bien que l'évolution ultérieure n'ait pas été notée.

Mais, tant que l'étiopathogénie de l'affection n'est pas élucidée, on ne peut trancher entre les deux méthodes thérapeutiques. Seules des études statistiques plus nombreuses et de plus longue durée nous permettront de conclure.

VI - APPROCHES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET ETIOPATHOGENIQUE

A/ - Rappel sur la structure de l'Ig A normale

Empruntés à L. SELIGMANI (61).

Un bref rappel des constituants de la molécule d'Ig A est indispensable pour apprécier ce qu'est la maladie des chaînes lourdes alpha et sa place dans les maladies des immunoglobulines.

La molécule d'Ig A peut être divisée par l'action d'agents réducteurs en 4 chaînes polypeptidiques identiques deux à deux et qui, dans la molécule entière, sont réunies par des ponts disulfures. Ce sont 2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes.

Les chaînes légères sont les mêmes qui entrent dans la composition des immunoglobulines connues (Ig G, Ig M, Ig D et Ig E). Elles ont une masse moléculaire aux environs de 20.000. Elles se composent de 214 acides aminés qu'on peut subdiviser en deux régions d'égale longueur, chacune comprenant 107 acides aminés. Ces deux moitiés ont une terminaison différente, la première moitié est C terminale, elle est constante, la 2ème étant N terminale et est variable.

La répartition des acides aminés permet de considérer deux sortes de chaînes légères appelées "kappa" et "lambda", qui se trouvent en proportion variable selon les espèces, avec une prédominance pour les chaînes kappa, chez le sujet normal. Dans une même molécule d'Ig A les 2 chaînes légères sont identiques, soit 2 kappa, soit 2 lambda. Ces chaînes légères représentent ce qu'on a pu décrire dans les urines des myélomateux les protéines de Bence Jones.

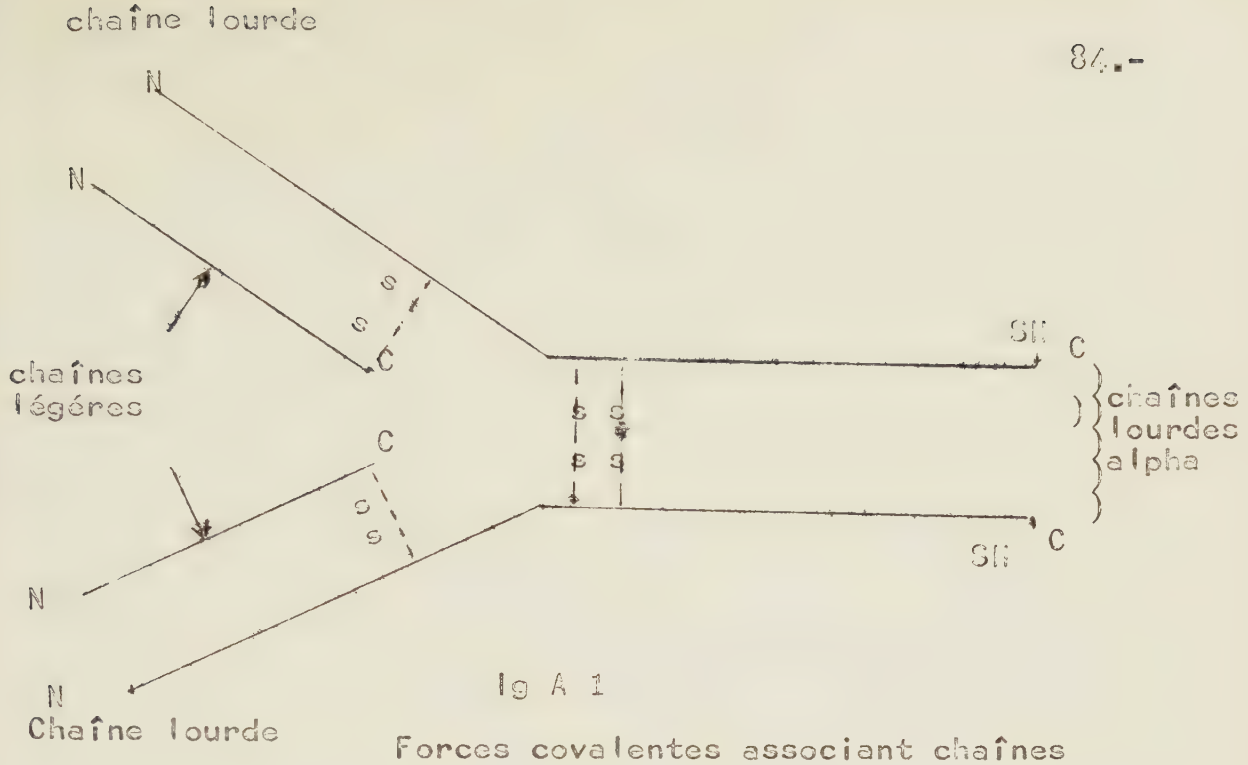
Les chaînes lourdes alpha sont des polypeptides comportant plusieurs centaines d'acides aminés. Ce sont elles qui différencient l'Ig A des autres immuno-globulines.

Leur hydrolyse enzymatique par la papaïne permet de les scinder en deux moitiés : l'une C-terminale (ou fragment Fc) constante, l'autre N-terminale (ou segment Fd) variable. La région constante C-terminale (Fc) porte les déterminants antigéniques isotypiques et allotypiques (Gm) qui permettent de considérer 2 sous-classes d'Ig A: alpha 1 et alpha 2.

La reconnaissance d'une région constante et d'une région variable a conduit les généticiens à conclure à la présence de 2 gênes pour chaque chaîne (lourde et légère), l'un codant le polypeptide de la région constante (gêne C) l'autre pour celui de la région variable (gêne V). Ces 2 polypeptiques sont réunis pour former chaque chaîne, mais le mécanisme de jonction n'est pas encore élucidé. Des arguments génétiques et phylogéniques sérieux rendent vraisemblable l'hypothèse selon laquelle chaque sous-classe est codée par un gêne spécifique de la cellule germinale.

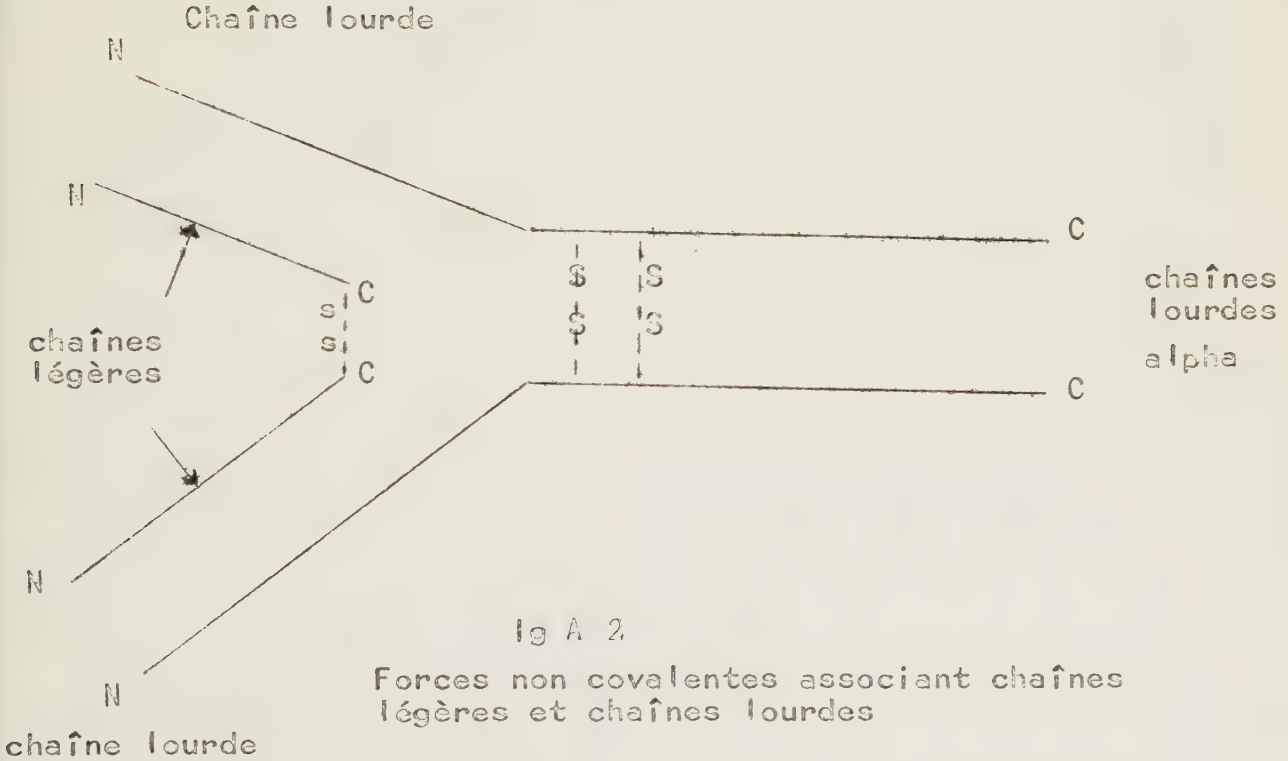
Des ponts disulfures relient les chaînes légères et lourdes entre elles ; ces ponts sont de 2 sortes : intracaténaires établis entre 2 cystéines éloignées sur une même chaîne polypeptidique mais occupant toujours des positions fixes et dont la réunion détermine la formation d'anses comportant un nombre fixe d'acides aminés, et intercaténaires qui unissent les chaînes légères ou les chaînes lourdes entre elles, et les chaînes légères aux chaînes lourdes. Le mode d'accrochage entre chaînes légères (L) et chaînes lourdes (H) de même que le nombre de ponts disulfures inter-H est spécifique des 2 sous-classes d'Ig A (voir fig. 8). La région des ponts disulfures interchaînes lourdes constitue la région charnière (Hinge peptide) réunissant le Fc au Fab et confère à la molécule une certaine flexibilité. En dehors de ce mode de liaison covalente les chaînes sont associées entre elles par des forces non covalentes, telles les liaisons hydrogène, hydrophobes, électrostatiques et dipôlaires, rompues par des milieux dissociants.

C'est ainsi que pour la sous-classe Ig A1 (alpha 1) les chaînes légères sont réunies aux chaînes lourdes de façon covalente comme pour les autres classes d'immunoglobulines. Tandis que pour la sous-classe Ig A2 (alpha 2) les chaînes légères sont dimérisées et ne sont associées aux chaînes lourdes que par des forces non covalentes. (fig. 8)



Ig A 1

Forces covalentes associant chaînes légères et chaînes lourdes



Ig A 2

Forces non covalentes associant chaînes légères et chaînes lourdes

Fig. 8 - schéma des deux sous-classes d'Ig A
C = Extrémité C-terminale
N = Extrémité N-terminale

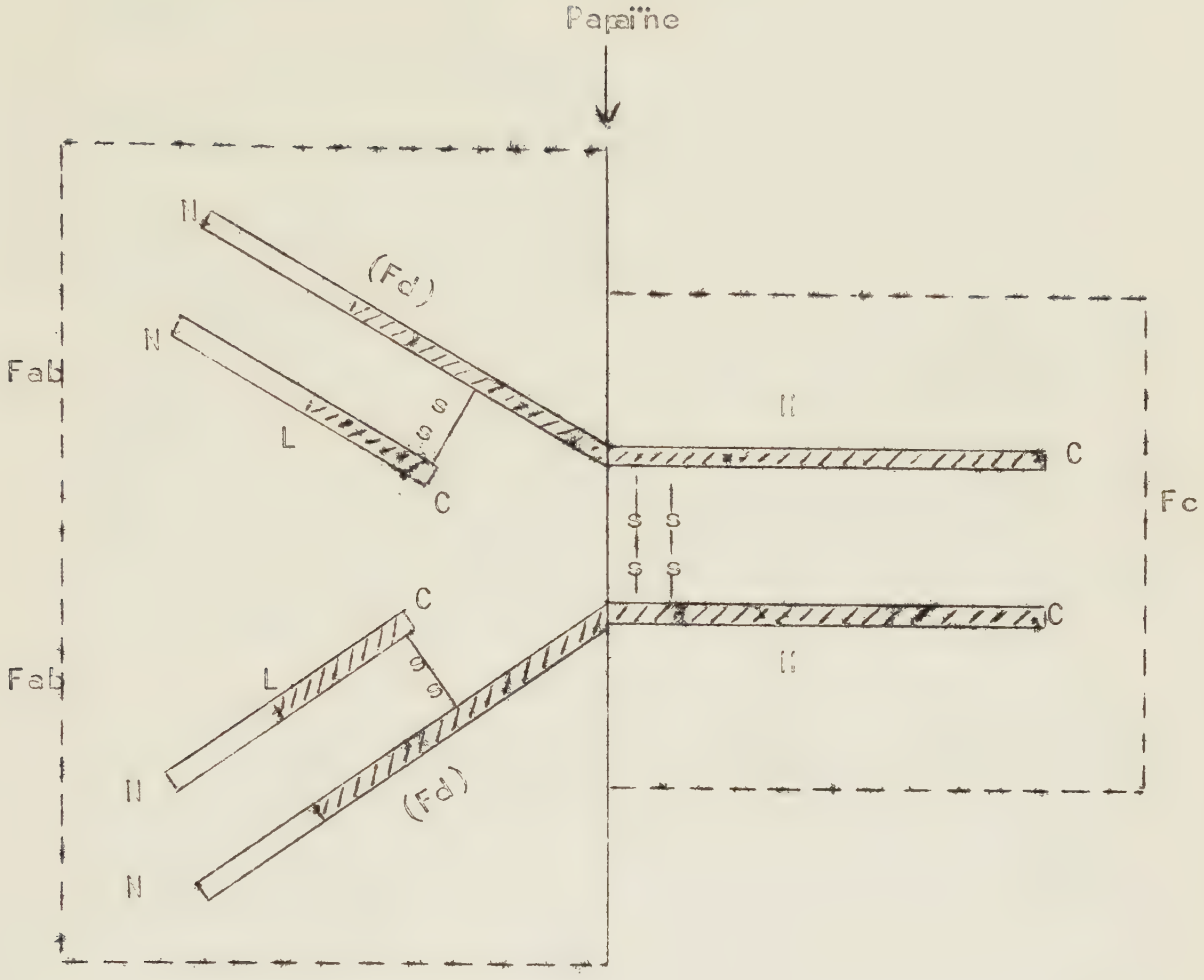


Fig. 9 : Schéma de la protéolyse papaïnique de la molécule d'Ig A

C = Extrémité C-terminale
N = Extrémité N-terminale

La partie hachurée représente les segments constants

Cependant un petit nombre d'Ig A2 possèdent des chaînes légères accrochées par des ponts disulfures à la chaîne lourde.

La papaïne coupe la molécule d'Ig Aen avant de la région charnière, au milieu de la chaîne lourde et détache 3 fragments : un Fc qu'elle détruit et 2 Fab (fig. 9). Chaque fragment Fab est constitué par l'association d'une chaîne légère à la moitié N-terminale de la chaîne lourde (cette dernière appelée Fd). Le fragment Fab porte une activité anticorps (F.a.b. = antigen-binding fragment) et est moins rapide à l'immuno-électrophorèse que le fragment Fc. Ce dernier qui diffère par ses propriétés antigéniques du 1er (il porte les déterminants Gm alors que l'autre porte les déterminants Inv) est un dimère constitué de 2 moitiés C-terminales des chaînes lourdes (H) réunies par des ponts intercaténaires, il détermine les principales fonctions biologiques de la molécule en dehors de son activité anticorps. Il porte la plupart des glucides et possède un oligosaccharide contenant de la galactosamine que l'on ne retrouve pas sur les Ig G ou les Ig M des sujets normaux.

En ce qui concerne l'Ig A sérique, ses molécules possèdent une constante de sédimentation 7S, et ont un PM de 160.000 . Leurs chaînes lourdes portent un résidu cystéinyl C-terminal qui facilite leur tendance naturelle à s'accocier à d'autres protéines et à se polymériser en complexes allant de 9S à 17S. La sous-classe Ig A1 représente 93 % des Ig A sériques, tandis que la sous-classe Ig A2 n'en représente que 7 %.

L'Ig A "secrétoire" est la principale Ig dans les secrétions externes telles que la salive, les larmes, les secrétions brochiques, les liquides gastro-intestinaux et les urines où elle joue un rôle primordial dans la défense antibactérienne de l'organisme. Cette Ig A possède des molécules 11S, de PM = 400.000, avec 2 unités 7S dimérisées réunies de façon covalente et non covalente par une molécule appelée pièce secrétoire (fig. 10). Cette pièce intermédiaire est une glycoprotéine riche en sucre (9%) de PM = 38.000. Elle est secrétée par les cellules épithéliales des organes secréteurs alors que l'Ig A est synthétisée par le s plasmocytes de la muqueuse. la proportion de la sous-classe Ig A2 est supérieure de 30 % à celle d'Ig A1, qu'on a vue plus importante dans l'Ig A sérique.

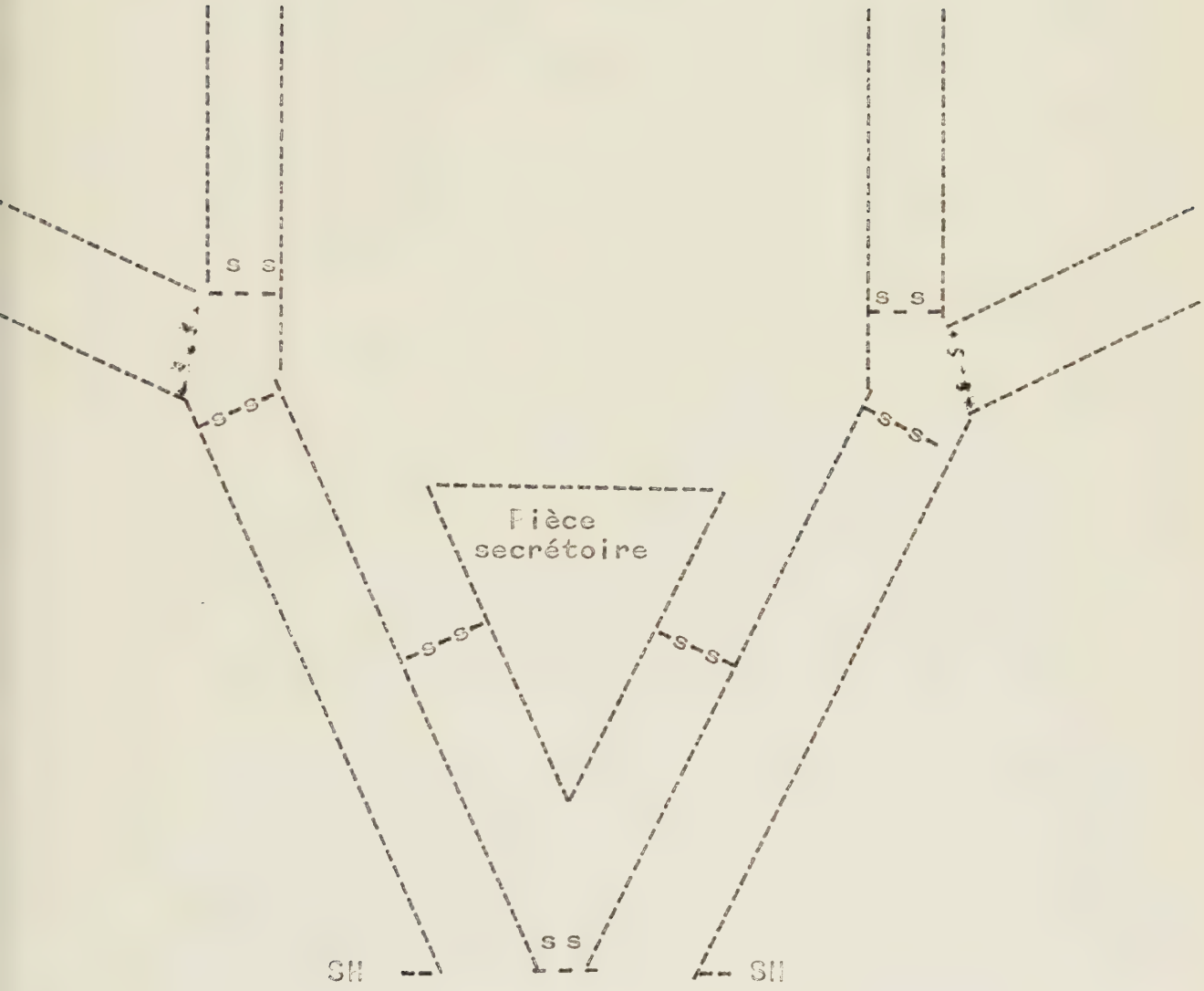


Fig. 10 - Ig A exocrine

B/ - Rôles biologiques des Ig A

Ces rôles sont étroitement liés à la structure moléculaire de l'Ig A ainsi qu'aux modifications conformationnelles induites par ses combinaisons avec l'antigène.

C'est ainsi que la fonction anticorps est confiée au fragment Fab, et la spécificité anticorps de l'Ig A est déterminée par la structure primaire de la région N-terminale hautement variable du Fab. Cette structure primaire induit secondairement la structure tertiaire de cette extrémité qui lui confère ses propriétés fonctionnelles. Ainsi la dénaturation du site anticorps par réduction des ponts disulfures intracaténaires et déploiement des chaînes en guanidine, fait disparaître toute activité immunologique. A l'inverse, la réoxydation des ponts disulfures après dialyse de la guanidine permet de récupérer presque complétement l'activité anticorps initiale. Il semble par ailleurs que les 2 chaînes (lourde et légère) dans le Fab participent à la constitution du site anticorps, et que la chaîne lourde y joue un rôle direct majeur plus important que la chaîne légère. La taille du site anticorps a été évaluée à 34 x 12 x8 Angstr et l'on considère que le fragment Fab possède un site anticorps unique et qu'il se comporte comme un anticorps univalent capable de se combiner à l'antigène mais incapable de former un réseau entre différentes molécules d'antigène donc de le précipiter. La molécule entière d'Ig A composée de 2 Fab possède par contre 2 sites de combinaison et est donc bivalente, et cette bivalence confère à la molécule Ig A ses propriétés de précipitation, d'agglutination, de neutralisation des virus et des toxines.

Quant au fragment Fc de l'Ig A, il assume le rôle du catabolisme moléculaire en fonction de l'environnement, et cette adaptation à l'environnement est due surtout à l'Ig A secrétoire qui joue un rôle fondamental dans la défense antibactérienne au niveau des bronches et du tube digestif. La pièce secrétoire pourrait protéger le dimère d'Ig A contre la dégradation enzymatique des sucs digestifs et des bactéries. En effet le Fc de l'Ig A 7S est détruit par la papaïne alors que la forme secrétoire résiste à la protéolyse papaïnique. Le Fc règle les propriétés métaboliques de l'Ig A qui varient selon la sous-classe, et l'on estime la distribution intravasculaire de l'Ig A à 40 %. Cependant contrairement au fragment Fc des autres Ig, celui de l'Ig A ne confirme pas à cette dernière la propriété de fixation du complément, ni de transfert placentaire ni de fixation sur les tissus (61)

C/ - Propriétés immunologiques de la muqueuse intestinale

Dans une étude immunohistochimique effectuée par CRABBE et COLL en 1965 (11) sur des biopsies de grêle, les auteurs concluaient que parmi les nombreuses cellules lymphoplasmocytaires qui peuplent la muqueuse intestinale humaine normale, celles qui contiennent dans leur cytoplasme de l'Ig A sont de loin les plus nombreuses. Et une mesure quantitative des densités de population des cellules contenant les Ig A, Ig G, et Ig M donnait les valeurs moyennes respectives suivantes : 180.960 pour l'Ig A, 29.989 pour l'Ig M et 17.992 pour l'Ig G. Une étude ultérieure faite par les mêmes auteurs en 1966 (12) sur 60 champs microscopiques concernant des biopsies du grêle duodéno-jéjunal sur une longueur de 50 cm. chez 10 sujets (6 femmes et 4 hommes) âgés de 35 à 72 ans, dont 8 n'avaient aucune atteinte du grêle, donnait les résultats superposables : 352.000 cellules à Ig A pour 51.000 cellules à Ig M et 15.000 cellules à Ig G. Les cellules secrétant l'Ig A ont été étudiées et se sont révélées posséder les critères morphologiques des cellules plasmocytaires : noyau excentré à gros blocs chromatiniens, cytoplasme abondant riche en susbtances basophiles (nucléoprotéines), archoplasme périnucléaire. Mais il y avait aussi de rares cellules interstitielles ne correspondant à aucune morphologie connue, et on n'a pu les caractériser avec certitude, mais plusieurs arguments indirects suggèrent que ces cellules sont de type plasmocytaire :

a) - il est bien connu que dans d'autres tissus humains les Ig sont contenues dans les plasmocytes.

b) - la muqueuse intestinale contient de très nombreuses cellules plasmocytaires et la région la plus riche en ces éléments inclassables (moitié basale des villosités) est également celle où la densité en cellules contenant l'Ig A est la plus élevée

c) - enfin, certaines cellules fluorescentes ont l'aspect morphologique des plasmocytes c'est-à-dire une forme ovalaire à noyau excentrique et à croissant périnucléaire non fluorescent (archoplasme). Par ailleurs la méthode de précoloration au bleu de méthylène avant incubation avec l'anti-sérum fluorescent a permis de définir directement les caractéristiques histologiques des cellules fluorescentes et de constater que certaines cellules contenant de l'Ig A remplissaient tous les critères histologiques des plasmocytes.

Cette Ig A retrouvée dans les plasmocytes de la muqueuse du grêle représente le type d'Ig A secrétoire dont nous avons étudié la structure plus haut. Elle diffère de l'Ig A sérique par le fait qu'elle a une demi-vie plus rapide. Elle a été par ailleurs retrouvée dans la bile, les secrétions nasales, la salive et les secrétions vaginales (10).

D/ - Propriétés de la protéine pathologique

C'est aux travaux de J. SELIGMANN que l'on doit de connaitre exactement la nature de la protéine anormale de la maladie des chaînes lourdes alpha (64,60). Cette protéine a pu être purifiée (40), et on a démontré sans équivoque :

- qu'elle était dépourvue de chaînes légères
- qu'elle ne comportait que des chaînes lourdes (ou des parties de chaînes lourdes) appartenant à la seule sous-classe alpha 1 de l'Ig A.

Sa masse moléculaire varie de 36 à 38000, ce qui équivaut aux 2/3 d'une chaîne lourde alpha.

Elle correspond au fragment Fc et une partie du fragment Fd (fig. 9).

Très riche en glucides, ceux-ci sont évalués à 20 % du poids total de la protéine.

Elle possède une grande tendance à la polymérisation tant in vivo qu'in vitro. Sa constante de sédimentation est faite surtout de 7S avec des polymères plus rares de 9S et 11S.

Les études immuno-chimiques ont permis de préciser que le lieu de synthèse de cette protéine se trouve au niveau de la prolifération tumorale de la muqueuse du grêle qui, comme nous l'avons vu, est formée dans sa très grande majorité par des cellules de la lignée plasmocytaire. Plus rarement cette synthèse peut se faire au niveau de la moelle osseuse ou des ganglions mésentériques (38). Elle est ainsi retrouvable dans le sang, les urines, le liquide intestinal, mais pas dans le liquide céphalo-rachidien.

Le tableau n° 4 résume les caractères biochimiques de la protéine pathologique, en comparaison avec l'IgA normale.

Propriétés	Ig A normale	Protéine pathologique
Constante de sédimentation	7,10,13,15 S	7 S +++ 9 S et 11 S
Poids moléculaire	180 à 500.000	36. à 38.000
Teneur en hydrates de carbone	7,5 %	20 %
Sous-classes	alpha 1 et alpha 2	alpha 1
Chaînes légères	+	-
Déterminants antigéniques	Gm et Inv	Gm
Tendance à la polymérisation	+ -	+++
Présence dans le LCR	+	-
Sécrétion exocrine	+	+

T A B L E A U N° 4

(Ia)

Propriétés biochimiques de protéine pathologique comparée à l'Ig A normale

E/ - Considérations étiopathogéniques

1 - La maladie des chaînes lourdes alpha est une gammapathie monoclonale

L'étude de la protéine pathologique a permis de rattacher celle-ci aux chaînes lourdes de la sous-classe alpha 1 de l'Ig A. La maladie des chaînes lourdes alpha caractérisée par la présence de cette protéine doit donc être considérée comme une gammapathie monoclonale. Ce terme de gammapathie monoclonale a été proposé par WALDENSTROM (70) en 1962 pour désigner les dysprotéinémies caractérisées par la présence, dans le sérum, en quantité élevée, d'une protéine extrêmement homogène, donc susceptible d'être produite par une lignée cellulaire unique, ce qui est le cas de notre maladie puisque ce sont uniquement des cellules de la prolifération plasmocytaire qui assurent la production de la paraprotéine. Celle-ci coreespond à ce que les travaux de langue anglaiss désignent fréquemment comme "M- Componeat", l'initiale "M" suggérant que ce composé appartient essentiellement au myélome et à la macroglobulinémie. Par extension ce "M - Componeat" de trouve symboliser de surcroît le caractère monoclonal de la protéine.

Toutefois, contrairement aux autres cas de gammapathies monoclonales, il ne s'agit pas, à l'examen électrophorétique sur papier ou sur acétate de cellules d'un pic étroit et élevé mais d'une bande très hétérogène couvrant toute la région des alpha et béta-globulines. Et l'immuno-électrophorèse vient confirmer cette hétérogénéité électrophorétique de la protéine anormale qui s'étend de l'albumine aux Ig G. Il n'empêche que cette protéine pathologique ne précipite de façon spécifique qu'avéc l'antisérum spécifique anti-Ig A et non avec les autres fractions globuliniques, et nous avons vu que sa spécificité est encore plus poussée puisqu'elle ne précipite pas avec les anti-sérums anti-chaînes légères, ces chaînes légères étant par ailleurs communes à toutes les Ig. Par là, notre protéine pathologique est donc homogène, bien qu'on n'ait pas encore pu définir exactement sa composition par rapport à la fraction des chaînes lourdes alpha 1 qu'elle représente. Et c'est cette extrême homogénéité qui est à l'origine de la notion de gammapathie monoclonale.

L'ensemble des immunoglobulines sériques peut en effet être considéré comme la juxtaposition d'un très grand nombre de pics individuels, chacun correspondant à une protéine ayant sa mobilité électrophorétique, ses caractéristiques de spécificité antigénique de classe et de sous-classe, sa spécificité anti-corps. Chacun de ces pics individuels est produit par un type de cellules plamocytaires ou lympho-plamocytaires possédant lui aussi un appareil de synthèse protéique spécifique.

La prolifération anormale des cellules produisant un type particulier de protéine, aboutira à une croissance énorme du clône correspondant, avec mise en circulation de molécules protéiques toutes identiques ce qui explique l'homogénéité de la protéine carctéristique de ces gammapathies monoclonales, alors que les autres clônes cellulaires sont généralement déprimés. Quant à la bande large qu'on peut trouver parfois à l'électrophorèse, elle correspond à la polymérisation de la paraprotéine et non à une prolifération pluri clonale, comme c'est le cas de la maladie de SELIGMANN.

Ce type d'affection, peut schématiquement être opposé aux hyperglobulinémies observées par exemple dans les syndromes inflammatoires et qui sont le résultat de la prolifération de nombreux clônes, d'où le nom de "gammapathies polyclonales".

La nature des molécules qui constituent le composé monoclonal est la meilleure base pour une classification de ces affections. En effet, le passage à un e prolifération incontrôlée ne paraît pas modifier, tout au moins de façon très importante, la protéine formée par le clône : les déterminants des immunoglobulines normales persistent tant pour ce qui concerne les classes que les sous-classes ou les groupes; les déterminants spécifiques M.S.D. (M - component spécific determinants) peuvent être considérés comme le résultat de la sélection d'un motif jusqu'ici dans l'anonymat parmi les autres protéines. Ceci explique que, contrairement à ce qu'on trouve chez le sujet normal, il y a production et mise en circulation à côté ou à la place de la molécule complète, d'éléments constitutifs de celle-ci, c'est-à-dire de la protéine pathologique. Ceci témoigne d'une régulation anormale de la synthèse des protéines dans la lignée plasmocytaire dysplasique.

En pratique, sur les lames d'immuno-électrophorèse nous avons pu remarquer qu'avec l'antisérum spécifique de l'Ig A, il y avait une double bande de précipitation : l'une très importante, en général plus rapide, qui correspon à la protéine pathologique, et l'autre de faible importance correspondant à l'Ig A normale.

Avant 1964 les gammapathies monoclonales connues étaient caractérisées par une production prédominante des molécules complètes d'immunoglobulines; comme les myélomes multiples avec leurs différentes variétés Ig G, Ig A, Ig D et les exceptionnels myélomes à Ig E. On connaissait par ailleurs la possibilité de production de chaînes légères isolées (ce qui n'est pas habituel chez le sujet normal), pouvant devenir importante et venant se surajouter à la production monoclonale des molécules entières : c'est la protéine de Bence Jones, celle-ci pouvant être parfois le seul composé monoclonal secrété par les cellules du myélome. Dans la macroglobulinémie de WALDENSTROM il s'agit généralement de molécules Ig M.

Avec FRANKLIN en 1964 (26) on a pu connaitre de nouvelles gammapathies monoclonales avec production de fraction de chaînes d'Ig. C'était la maladie des chaînes lourdes gamma où l'on a mis en évidence l'existence de chaînes polypeptidiques analogues à des fragments de chaîne lourde gamma, dans la circulation. D'où l'hypothèse émise par FRANKLIN de la possibilité de formation de protéines monoclonales à partir de toutes les variétés de molécules d'immunoglobulines complètes connues et aussi des différentes chaînes constitutives de celles-ci. Les chaînes lourdes étant normalement porteuses des déterminants antigéniques caractéristiques de classe, des chaînes lourdes anormales des fractions gamma, alpha, mu, delta et epsilon pouvaient par ailleurs être découvertes grâce à ces déterminants antigéniques. Aujourd'hui on connait 3 maladies des chaînes lourdes : gamma, alpha et mu, il resterait donc à découvrir celles des chaînes delta et epsilon. Cependant vu le taux extrêmement bas des Ig D et Ig E (inférieur à 0,2 % du total des immunoglobulines), la probabilité d'en trouver reste très faible ; ces immunoglobulines sont vraisemblablement produites par de rares clônes qui ont ainsi moins de chances que les autres, plus répandues, de venir sur le devant de la scène, si l'on admet un taux identique de passage à la malignité pour les cellules productrices des différentes classes d'anticorps.

Pour ce qui concerne la maladie des chaînes lourdes alpha (comme d'ailleurs pour les 2 autres maladies des chaînes lourdes) beaucoup de points restent obscurs, et en particulier le mécanisme de mise en circulation de ces fragments polypeptidiques représentés par la protéine pathologique.

La scission secondaire d'une molécule d'Ig A initialement complète, mécanisme qui avait été évoqué pour expliquer la présence de protéine de Bence Jones dans les myélomes, ne semble pas devoir être retenu puisque dans la maladie des chaînes lourdes alpha la protéine de Bence Jones n'existe pas, et la recherche d'un éventuel pouvoir protéolytique du sérum est restée sans succès, la protéine pathologique ne correspondant à aucun type de fractionnement connu notamment par la paraïne et la pepsine. Il faut donc admettre une anomalie de la régulation de la synthèse en rapport avec la prolifération maligne, aboutissant à la production et à la mise en circulation en quantité exagérée des fragment de molécule ; la synthèse par la cellule normale suppose en effet une adaptation extrêmement précise de la production des chaînes lourdes et légères qui sont synthétisées séparément dans le plasmocyte puis assemblées à un stade tardif comme il ressort des travaux récents de PORTER, FRES, FAHEY (16), EDELMAN, NISONOFF, et autres auteurs. Nous avons vu par ailleurs que les études faites sur les biopsies du grêle et les ganglions mésentériques ont montré qu'il y avait à ce niveau une production et un stockage des fragments moléculaires caractéristiques, et simultanément il a été prouvé que les cellules plasmocytaires pathologiques n'ont pas la capacité de synthétiser des chaînes légères. Ceci contredit l'hypothèse d'une anomalie de la réunion des chaînes lourdes et légères au stade terminal de la production de la molécule. Il existe donc, dans la maladie des chaînes lourdes alpha une différence avec les autres gammapathies monoclonales en ce sens que les autres éléments de la molécule complète ne sont pas fabriqués. Par contre dans la maladie des chaînes lourdes mu les 2 sortes de chaînes existent de façon séparée chez les malades. D'autre part, même si la cellule pathologique pouvait synthétiser les chaînes légères cette union ne serait pas possible dans la maladie de SELIGMANN car le clone pathologique ne produit pas de chaînes lourdes au sens propre du terme, mais une fraction de ces chaînes, correspondant au fragment Fc, accompagné de la portion voisine de la chaîne lourde correspondant à une partie du fragment Fd. Ce même phénomène est d'ailleurs retrouvé dans la maladie des chaînes gamma, où la protéine pathologique appartient à tout ou partie du fragment Fc de l'Ig G (21,15), et contient peu ou pas de déterminants antigéniques Fab (21) de chaînes lourdes, sans déterminants de chaînes légéres.

2 - Mécanisme de la déviation de la synthèse de l'Ig A

L'étude précédente permet de penser que l'altération de la synthèse protéique ne peut se faire qu'au niveau du chromosome responsable de la synthèse de l'Ig A.

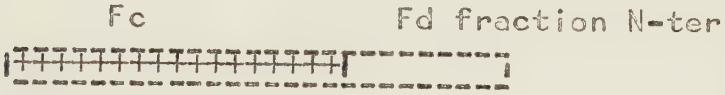
L'hypothèse de FRAHL (45) émise à propos d'un cas de maladie des chaînes lourdes gamma pourrait être valable pour la maladie des chaînes alpha. Cet auteur a fait une étude du tripeptide N-terminal de la chaîne lourde synthétisée chez un malade atteint de maladie des chaînes lourdes gamma et a prouvé que cette séquence d'acides aminés était identique à la séquence prédominante N-terminale du pool de chaînes lourdes d'Ig G humaines normales. Cette étude laissait entendre que dans la protéine pathologique des chaînes lourdes gamma il y avait une disparition de la partie de la chaîne lourde située entre le Fc et le N-terminal du Fd (cf. fig. 10). L'auteur a donc été amené à envisager 2 hypothèses sur l'origine de la synthèse de la protéine pathologique : il peut s'agir, soit d'une délection de la partie du chromosome codant la fraction principale du fragment Fd, ou bien de la transposition du site d'initiation de la synthèse à l'intérieur du cistron par mutation, qui permet à un codon terminal d'être lu comme un codon initial, d'où un blocage dès ce stade de la synthèse du reste de la molécule.

Cette hypothèse pourrait s'appliquer à la maladie des chaînes lourdes alpha dont la protéine pathologique présente à peu près les mêmes anomalies : disparition des chaînes légères et de la plus grande partie du fragment Fd.

De toute façon, la disparition de la synthèse de la plus grande partie du fragment Fd expliquerait l'impossibilité de liaison entre chaîne lourde et chaîne légère puisque disparait par ce fait même le point d'insertion du pont disulfure chargé d'assurer la solidité des fragments Fab.

Mais cette théorie n'explique pas tout, et l'on se demande en effet pourquoi l'absence de synthèse de chaînes légères puisque les gênes codant pour cette synthèse ne sont pas les mêmes que ceux qui codent pour les chaînes lourdes? Nous pourrions suggérer que les 2 gênes des chaînes légères Lc et Ln soient placés entre le gène Fc et la partie initiale du gène Fd et que la délétion chromosomique a porté sur la portion du chromosome qui comprend les gênes Lc, Ln et la partie principale du gêne Fd. Ce serait ainsi, un argument en faveur de la première hypothèse de FRAHL.
Mais quels sont les facteurs qui jouent à l'origine de cette déviation de synthèse ? Les facteurs ethniques et climatiques peuvent-ils y avoir un rôle ?

Arrangement théorique supposé des gênes
codant la synthèse de l'Ig A



Après délétion chromosomique

Fig. 11

Théorie de délétion chromosomique

3 - Facteurs déclenchants de la déviation de la synthèse de l'Ig A

Il ne faut pas perdre de vue que l'apparition de la protéine pathologique n'est pas la cause de la déviation de la synthèse protéique du plasmocyte pathologique mais sa conséquence. Le primmum movens de l'affection demeure dans l'apparition du clône plamocytaire tumoral. Qu'est-ce qui déclenche l'apparition de ce clône ? Pour répondre à cette question nous ne pouvons que soulever des hypothèses.

a) On doit rapprocher l'apparition de la prolifération tumorale des anomalies chromosomiques probables. On peut alors supposer qu'un agent oncogène (virus ?) soit le point de départ à la fois de la prolifération et des anomalies chromosomiques entrainant le trouble de la synthèse protidique.

b) Le fait que cette affection marque une certaine prédominance régionale (pourtour méditerranéen) peut faire supposer un facteur génétique de transmission héréditaire. Cette aberration génétique cependant ne peut consister en une délétion partielle héréditaire chromosomique qui toucherait alors tous les plasmocytes et non un clône. Rappelons que l'étude du caryotype a pu cependant démontrer dans 2 cas une petite délétion d'un chromosome de type G. Si les autres caryotypes ont pu être normaux, ce serait peut-être dû au fait que cette délétion est trop petite pour être facilement décelée, puisqu'elle n'affecte que 3 gênes seulement. Les études immunoélectrophorètiques familiales que nous avons faites n'étant qu'horizontales, leur cacactère normal ne peut entraîner aucune conclusion, l'étude devant porter sur plusieurs générations.

c) On peut concevoir, enfin, l'association de deux facteurs, l'un oncogène responsable de la prolifération tumorale et des délétions chromosomiques probables et l'autre serait un facteur d'environnement faisant le lit de l'agent oncogène et expliquant sa grande fréquence dans le bassin méditerranéen .

Ces données hypothétiques laissent encore planer beaucoup d'incertitudes dans la pathogénie de la maladie des chaînes lourdes alpha.

VII - TABLEAU DE SYNTHESE

A la lumière des données cliniques, biologiques, anatomiques et immunologiques fournies à partir des observations chez l'adulte et l'enfant, on peut conclure que la Maladie des chaînes lourdes Alpha est presque univoque dans les 2 âges et qu'elle présente des signes caractéristiques communs qui permettent facilement de la différencier et de l'authentifier. Et il sera désormais aisé pour le clinicien généraliste d'évoquer la maladie sur les critères suivants bien précis et de la confirmer par l'analyse immuno-sérologique.

A/ - Facteurs étiologiques

- Âge : la maladie des chaînes lourdes alpha est une maladie du grand enfant et de l'adulte jeune.
- Sexe : elle survient dans les deux sexes avec une égale fréquence chez l'enfant, et avec une nette prédominance féminine chez l'adulte.
- Répartition géographique : certaines populations semblent plus prédisposées que d'autres à l'installation de cette maladie tels les Arabes et les Juifs d'origine orientale (Séphardim) et les Méditerranéens en général, sans qu'on puisse en conclure s'il s'agit d'un facteur génétique ou d'un facteur d'environnement.

B/ - Clinique

Le début des troubles se fait de façon très insidieuse par des épisodes diarrhéiques sans aucune spécificité, et ce n'est qu'après une longue évolution pouvant aller jusqu'à 3 ou 4 ans que le trépied fonctionnel caractéristique s'installe :

. la diarrhée
. les douleurs abdominales
. l'altération impressionnante de l'état général

1) La diarrhée est le maître symptome de la maladie, et nous avons vu qu'elle en était le premier signe. Son apparition se fait en général de façon brutale, son intensité est progressivement croissante, elle est faite de 4 à 6 selles par jour. Ces selles sont de consistance molle ou pâteuse, de couleur jaune pâle, parfois brillantes, et leur poids varie entre 400 et 1400 grammes par jour.

Cette diarrhée qui prend à la longue l'allure d'une diarrhée chronique est rebelle au traitement symptomatique y compris le régime sans gluten.

2°) Les douleurs abdominales n'ont aucune localisation particulière pour l'adulte chez qui elles sont diffuses à tout l'abdomen, alors que l'enfant a tendance à les localiser au niveau de la région périombilicale. Elles sont en général d'une intensité modérée, et évoluent comme la diarrhée par des crises répétées, et ne sont pas calmées par la défécation ni par le traitement symptomatique.

3°) L'altération de l'état génral est marqué par un amaigrissement souvent rapide et massif pouvant atteindre 30 % du poids corporel en quelques mois, de sorte que le plus souvent les malades sont hospitalisés en état de cachexie ou de deshydratationaigüe.

A côté de ces 3 signes majeurs toujours constants, on peut retrouver assez souvent :

- une asthénie marquée
- une anorexie plus ou moins importante
- des céphalées
- des vomissements alimentaires
- des crises de tétanie dues à la déperdition calcique
- une ascite
- des oedèmes carentiels plus ou moins importants
- un hippocratisme digital surtout chez l'adulte
- exceptionnellement une hépatomégalie ou des adénopathies périphériques
- par contre deux signes importants restent rares, ce sont : la fièvre et la pâleur.

C/ - Biologie

Les signes biologiques témoignent d'un syndrome de malabsorption globale qui atteint les métabolismes lipidique, protidique, glucidique et hydro-électrolytique.

1) Métabolisme des lipides

- stéatorrhée avec un taux d'acides gras dans les selles variant entre 8 et 20 g/24 h.
- Hypolipémie inférieure à 4 g/l.
- Hypocholestérolémie inférieure à 1,2 g/l.
- Epreuves fonctionnelles à la trioléine marquée et à l'acide oléique marqué témoignant d'un défaut d'absorption de ces deux substances.

2) Métabolisme des protides

. la protidémie est souvent abaissée mais peut quelquefois être normale
. l'albuminémie est toujours abaissée
. l'azote fécal est augmenté
. la demi-vie de l'albumine marquée est parfois raccourcie
. l'épreuve de Gordon à l'albumine marquée et au polyvinyl-pyrolidone marqué montre une augmentation de la radioactivité dans les selles, traduisant ainsi une entéropathie exudative.

3) Métabolisme des glucides

. La glycémie à jeûn est normale ou légérement basse
. le taux d'acide lactique dans les selles est elevé
. l'épreuve au D-Xylose montre un taux d'élimination urinaire abaissé
. l'épreuve d'hyperglycémie provoquée au glucose montre un faible décalage de la courbe, alors qu'avec le lactose la courbe est en général plate.

4) Métabolisme des électrolytes

. il existe une hypokaliémie parfois sévère (inférieure 2,5 M eq/l.) avec un taux élevé d'élimination potassique fécale
. l'élimination fécale du Na + est élevée
. L'hypocalcémie est constante avec ou sans signes cliniques de tétanie

Par ailleurs au niveau du sang on peut trouver quelquefois une anémie modérée hypochrome normo ou hypo-sidérémique, alors que la vitesse de sédimentation est souvent un peu élevée.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques ne sont en général pas perturbées, de même les facteurs de l'hémostase sont normaux.

L'analyse chimique des urines avec les méthodes habituelles ne retrouve en général pas de protidurie ni de sucres réducteurs, de même l'examen cytobactériologique des urines ne retrouve pas de germes.

Au niveau des selles on peut retrouver des parasites sans qu'elles soient en rapport direct avec la maladie, il s'agit d'E. Coli, de lamblios, de trichomonas et parfois même de Teonia. Alors que la coproculture ne retrouve jamais de germes.

Enfin l'examen de la moelle osseuse ne retrouve pas d'anomalies.

D/ - Radiologie

- Le transit baryté de l'intestin grêle montre une image dite de "grêle fonctionnel" avec retard à l'évacuation, une fragmentation et floculation de la baryte et des irrégularités des plis de la muqueuse.
- Le lavement baryté est normal
- La radiologie du squelette est normale

E/ - Anatomie pathologique

Les lésions anatomiques se retrouvent sur l'ensemble de l'intestin grêle tant au niveau du duodénum que du jéjunum et de l'iléon. Ce sont les biopsies étagées de la muqueuse du grêle qui permettent de retrouver les anomalies fondamentales qui sont l'atrophie villositaire et l'infiltrat cellulaire de la lamina propria, deux anomalies qui contrastent avec un aspect sensiblement normal de l'épithélium villositaire.

1) L'atrophie villositaire est subtotale. Les villosités sont très courtes parfois complétement effacées, elles sont trapues et souvent plus larges que hautes. Les glandes de Lieberkühn demeurent de morphologie normale mais leur nombre est en général très réduit et sont irrégulièrement espacées.

2) L'infiltrat cellulaire est extrêmement dense. Il se situe au niveau de la lamina propria, diffus, monomorphe, fait de cellules mononuclées dont la majorité sont des plasmocytes qui, fait important, ne présentent pas de caractères malins évidents. Les autres cellules beaucoup moins nombreuses sont formées de lymphocytes de cellules réticulaires et de polynucléaires basophiles.

F/ - Immunologie

- au niveau du sérum, l'examen électrophorétique peut montrer une bande anormale couvrant la région des alpha et des béta-globulines, mais très souvent cet examen est normal. Et c'est l'examen immunoélectrophorétique qui donne la clé du diagnostic en montrant avec un antisérum humain normal polyvalent une bande anormale très importante s'étendant depuis l'albumine jusqu'aux gamma-globulines, et surtout avec un sérum spécifique anti-Ig A, une ligne de précipitation caractéristique, de grande taille, à migration rapide pouvant contenir dans sa concavité une faible ligne de précipitation correspondant à l'Ig A normale.

L'utilisation des sérums spécifiques anti-chaînes légères kappa ou lambda ne montre pas de ligne de précipitation avec la protéine pathologique prouvant ainsi que celle-ci est dépourvue de ces chaînes légères. L'isolement de la protéine pathologique est possible grâce aux récents travaux immuno-chimiques qui ont confirmé qu'elle appartient à la sous-classe alpha1 des Ig A et qu'elle en représente le fragment Fc avec une partie du fragment Fd. Son poids moléculaire est de 36 à 38000, elle est très riche en glucides et possède une grande tendance à la polymérisation.

- au niveau des urines qui ne contiennent en général qu'une faible quantité de protides, on retrouve la même immunoglobuline anormale retrouvée dansle sérum, avec toutefois un taux d'excrétion en général très faible.

- au niveau de la salive totale de même qu'au niveau du liquide intestinal la protéine pathologique se retrouve en grande quantité, mais elle ne semble pas exister au niveau de la salive protidienne pure.

- les études immuno-histochimiques faites sur les fragments de biopsie du grêle montrent que la synthèse de la protéine pathologique se fait au niveau de la prolifération plasmocytaire.

/ - Evolution

La maladie des chaînes lourdes alpha étant de connaissance récente il est sans doute encore prématuré d'émettre une opinion définitive sur son évolutivité vu que le recul manque encore pour de telles appréciations.

Mais à la lumière des observations connues on peut dire que l'évolution par poussées est en général la règle, ces poussées sont plus ou moins longues selon les cas mais elles semblent se rapprocher dans la phase terminale de la maladie.

Malgré cette remarque on ne peut coller la même étiquette évolutive à tous les cas. Parfois la mort su rvient rapidement dans un état de cachexie, et ceci dans un délai qui n'excéde pas 2 ans (deux de nos malades rentrent dans cette catégorie). Dans ces cas d'évolution rapide, l'autopsie a pu montrer parfois l'existence d'adénopathies abdominales présentant les mêmes lésions que celles du grêle, mais on n'a jamais trouvé de métastases au niveau des autres viscères.

Dans d'autres cas, l'évolution est moins rapide, et à côté des rémissions cliniques parfois de durée assez appréciable, pouvant dépasser 2 ans, on peut assister également à une rémission biologique c'est-à-dire à la disparition totale de la protéine pathologique. Une rémission anatomique peut parfois accompagner les 2 premières, à tel point que les villosités intestinales perdent l'aspect caractéristique permettant d'évoquer la maladie des chaînes lourdes alpha. Ces rémissions sont en général induites par le traitement ; certaines rémissions cliniques sont apparues spontanément mais les documents anatomiques et biologiques manquent pour les compléter. De toute façon, si l'on ne peut affirmer l'effet curatif du traitement, il semble bien que le traitement permette de retarder l'issue fatale.

- Formes cliniques

1) Formes selon l'âge

Bien que la maladie semble avoir les mêmes aspects généraux chez l'adulte et chez l'enfant, il est cependant nécessaire de signaler quelques nuances :

- l'équilibre hydro-électrolytique plus précaire chez l'enfant fait que chez celui-ci l'évolution de la maladie semble plus rapide
- la fièvre semble plus fréquente chez l'enfant de même que les masses abdominales palpables
- les signes cliniques d'hypocalcémie de même que l'hippocratisme digital, fréquents chez l'adulte ne sont pas retrouvés chez l'enfant.

2) Formes évolutives

A la lumière de l'étude précédente il est possible d'envisager 2 formes évolutives de la maladie des chaînes lourdes alpha, l'une rapidement mortelle, emportant le malade en quelques mois, l'autre d'évolution plus lente avec des rémissions plus longues

3) Formes associées

a) A la tuberculose

L'association à la tuberculose a pu être notée dans quelques cas. Il s'agissait, soit de tuberculose isolée des ganglions mésentériques ou de péritonite tuberculeuse. Cette association ne semble pas avoir influencé particulièrement l'évolution de la maladie. Par ailleurs on a pu montrer que les ganglions tuberculeux présentaient une double lésion : celle de la tuberculose associée à la prolifération plasmocytaire de la maladie des chaînes lourdes alpha.

b) A la parasitose intestinale

L'association à la parasitose intestinale semble assez fréquente et semble banale dans une région de haute infestation parasitaire. On sait que certaines amibiases peuvent faire le lit d'un cancer digestif, mais on relie moins bien une parasitose du côlon à une affection du grêle.

c) Au lymphome méditerranéen

Il s'agit plus d'une question de nosologie que d'une pure association. Car si tous les cas de maladie des chaînes lourdes alpha présentent cliniquement et anatomiquement l'aspect décrit pour le lymphome méditerranéen, l'inverse n'est pas vrai, et l'on n'a pas pu trouver la protéine pathologique dans tous les cas de lymphomes méditerranéens.

I/ - Diagnostic

Le diagnostic positif de maladie des chaînes lourdes alpha ne souffre pas de difficultés puisque l'aspect clinique, biologique et anatomique est pratiquement univoque et stéréotypé. Evoqué par la triadefonctionnelle : diarrhée, douleurs abdominales et amaigrissement important, et le profil biologique qui montre un syndrome de malabsorption globale, il est confirmé par l'analyse immunochimique des protides sériques, non pas tant l'immunoélectrophorèse avec l'anti-sérum humain total qui peut être parfois normale, mais surtout avec l'anti-sérum spécifique anti-Ig A qui montre toujours la ligne de précipitation pathologique. Quant à l'examen anatomique, il n'est pas indispensable au diagnostic car il n'est pas spécifique, mais il est surtout utile pour suivre l'évolution.

Il est ainsi facile d'éliminer certaines maladies qui peuvent prêter à confusion tant sur le plan clinique qu'anatomique.

- L'amylose peut être évoquée dans certains cas surtout à cause de l'évolution vers la cachexie, mais la biopsie rectale est normale et l'épreuve au rouge-congo est négative.

- La sprue nostra chez l'adulte et l'intolérance au gluten chez l'enfant peuvent être évoquées à cause des syndromes de malabsorption globale et de l'aspect anatomique d'atrophie villositaire d'autant plus que certaines formes peuvent s'accompagner d'une prolifération cellulaire.

Mais le régime sans gluten poursuivi pendant plusieurs mois ne peut donner d'amélioration clinique ou anatomique.

- La mucoviscidose est éliminée par le test à la sueur ici toujours normal. D'autre part il n' existe jamais de signes respiratoires dans la maladie des chaînes lourdes alpha.

- Les parasitoses intestinales telles une amibiase ou une lambliase, peuvent tromper au départ, d'autant plus qu'une association est possible avec la maladie des chaînes lourdes alpha, mais les critères biologiques et anatomiques sont différents.

- Des hémopathies malignes telle une maladie d'Hodgkin ou un lymphosarcome se discutent aussi, cependant les signes histologiques et la topographie des ganglions sont différents, par ailleurs dans la maladie des chaînes lourdes alpha il n'y a pas d'atteinte hématologique, et la moelle osseuse est normale.

- Enfin le lymphome méditerranéen pose, comme nous l'avons vu, un problème de nosologie : le même tableau clinique et anatomique y est retrouvé.

De toute façon c'est l'examen immunologique des protides sériques, examen-clé du diagnostic, qui permet de limiter la discussion diagnostique.

J/ - Perspectives thérapeutiques

Plusieurs médications ont été proposées pour traiter la maladie des chaînes lourdes alpha, dont l'étiologie reste pour le moment entourée de mystères. Ces médications ont donné des résultats variables selon les cas.

1 - Méthodes

a) Chimiothérapie

- Agents alkylants inhibiteurs de la division cellulaire : parmi ces agents ce sont les moutardes azotées qui ont été les plus utilisées. Il s'agit surtout de la Sarcolysine (Melphalan) à la dose de 2 à 4 mg/jour, du Chlorambucil utilisé à la dose de 0,2 mg/Kg/jour et du Cyclophosphamide (Endoxan) utilisé à la dose de 5 mg/Kg/jour.

- Les anti-métaboliques ont été utilisés. Et parmi eux c'est surtout la 6-Mercaptopurine (Purinéthol) qui a été donnée à la dose de 2,5 mg/Kg/jour.

- Parmi les antimitotiques fusoriaux c'est surtout le sulfate de Vinblastine (Velbé) qui a été donné, en cures hebdomadaires avec une dose de départ de 0,2 mg/Kg/par séance en perfusion intraveineuse lente, puis augmentée progressivement de 0,05 mg/Kg /semaine jusqu'à une dose maximale de 0,40 à 0,50 mg/Kg.

Toutes ces médications ont pour but d'agir contre la prolifération tumorale. Elles ont été données à des doses variables et pour des durées aussi très variables, soit seules soit associées à la corticothérapie. Les résultats semblent très inégaux. Rappelons à ce propos que l'étude anatomo-pathologique de la prolifération tumorale n'a pas révélé de signes de malignité au niveau des cellules pathologiques ; par ailleurs on n'a pas pu déceler des mitastases viscérales. Tout cela laisse penser que la malignité de la maladie réside, non dans la prolifération mais dans le syndrome de malabsorption que celle-ci entraîne en touchant la totalité du grêle.

b) Corticothérapie

La corticothérapie a été utilisée sous forme d'hémisuccinale d'Hydrocortisone en intraveineuse directe dans les cas d'altération gravé de l'état général à la dose de 4 mg/Kg/jour. Dans les autres aas on a utilisé la Frednisone (Contancyl) per os à la dose de 1 à 2 mg/Kg/jour, mais parfois des doses plus fortes ont été nécessaires (3 mg/Kg/jour). C'est surtout ces fortes doses qui ont enregistré les meilleurs résultats.

L'action de la corticothérapie est spectaculaire sur l'état général. Elle limite les phénomènes inflammatoires, diminue la fièvre quand elle existe, améliore la courbe de poids et contribue à faire disparaître la diarrhée, les douleurs abdominales et même les masses abdominales (cf. notre cas n° 2 et voir tableau n° 1A).

Cependant cette action est purement symptomatique et les corticoïdes ne peuvent prétendre à une visée étiopathogénique.

Les meilleurs résultats ont été obtenus par l'association : chimiothérapie + corticothérapie (voir notre cas n° 3)

c) Antibiothérapie

Les antibiotiques ont été donnés en général pour couvrir la corticothérapie, et dans certains cas pour lutter contre les surinfections. Cependant dans l'une des observations (53) les auteurs ont utilisé une antibiothérapie isolée polyvalente prolongée pendant 10 mois faite d'une association de tétracycline et d'Oléondomycine (Sigmamycine) à la dose de 2 puis de 1,5 g/jour (avec Ampicilline dans les 7 premières semaines). Ils ont réussi à obtenir avec ce traitement une triple rémission clinique, biologique et anatomique.

Cet effet très particulier de l'antibiothérapie dans ce cas unique, permet d'ouvrir de nouveaux horizons dans l'étio-pathogénie de la maladie des chaînes lourdes alpha. Il serait en faveur de l'existence d'un agent infectieux local qui pourrait faire le lit de la prolifération tumorale.

d) Radiothérapie

La radiothérapie, courante dans les hémopathies malignes ne semble pas avoir de place dans la maladie des chaînes lourdes alpha. En effet, dans cette dernière, on ne retrouve ni hépato-splénomégalie ni adénopathies superficielles. Par contre il s'agit d'une atteinte diffuse de la muqueuse du grêle sur toute sa longueur, ce qui rend toute radiothérapie illusoire.

e) Chirurgie

De même, la chirurgie n'a d'indication que dans des cas très rares. Elle a pu être pratiquée dans un cas où des signes occlusifs ont pu être constatés et où une résection limitée du grêle a pu être pratiquée (6).

f) Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique prend dans cette maladie une très grande place, car il s'agit de parer aux graves troubles métoliques causés par la malabsorption globale. C'est une véritable réanimation hydro-électrolytique qui s'impose dans la majorité des cas. Il faut administrer des perfusions de liquides, de plasma, de protides, avec des électrolytes en fonction de l'ionogramme et des taux de déperdition fécale.

Quant au régime, il doit être riche en protides et bien équilibré. Il serait sans doute souhaitable de fournir une ration lipidique pauvre en lipides complexes dont l'absorption est déficiente et de proposer au malade des triglycérides à chaînes moyennes tel le "Mead Johnson" ou "Portagen" présentés sous forme de poudre au sein de laquelle les triglycérides à chaînes moyennes (38 % des calories) sont mélangées à des protéines et des hydrates de carbone. On sait en effet que les triglycérides à chaînes moyennes sont mieux absorbés par la muqueuse déficiente grâce à la taille réduite de leur molécule, leur grande solubilité en milieu acqueux, leurs faibles besoins en enzymes pancréatiques et leur absorption indépendante de la secrétion biliaire. Enfin, ils peuvent être absorbés même dans le côlon dont l'intégrité a été prouvée dans presque tous les cas de la maladie des chaînes alpha. Ce régime permet ainsi d'assurer au malade des apports caloriques suffisants pour réparer l'amaigrissement et remonter l'état général sans supprimer les calories d'origine lipidique.

2 - Conduite du traitement

Etant donné qu'aucun schéma thérapeutique n'est encore mis au point et que la maladie présente une génie évolutif très particulier, nous ne pouvons donner un schéma d'indications thérapeutiques. Mais vu la bonne évolution, sous traitement, que nous avons pu obtenir chez notre malade B. Bahia (cas n° 3), il nous semble légitime de proposer le schéma qui lui a été appliqué.

a) Le traitement d'attaque associe chimio-corticothérapie :

- Prednisone 2 à 3 mg/Kg/jour per os à maintenir pendant au moins deux semaines et à diminuer par paliers successifs, pour une durée totale de 3 mois.
- 6-Mercaptopurine à la dose de 2,5 mg/Kg/jour per os, pour une durée totale de 45 jours.
- Sulfate de Vinblastine en perfusion intraveineuse hebdomadaire à la dose maximale de 0,45 mg/Kg en commençant per des doses initiales plus faibles et en augmentant progressivement de 0,05 mg/Kg/semaine, pour une durée totale de 8 semaines.

b) Le traitement d'entretien : le relai est pris ensuite par le Chlorambucil per os avec la dose de 0,2 mg/Kg/jour pour une durée longue jamais inférieure à 6 mois. Ce traitement sera donné à titre d'entretien par des cures succesives alternant avec 6-Mercaptopurine ou associant les 2 médications orales.

c) Le traitement symptomatique s'impose toujours pour établir la rééquilibration protidique et hydro-électrolytique. Il ne faut pas oublier de même les adjuvants de la corticothérapie (potassium, couverture antibiotique..).

d) En cas d'altération grave de l'état général, la corticothérapie pourra être donnée par voie intraveineuse sous forme d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone à la dose de 4 mg/Kg/j. en plusieurs injections réparties sur les 24 Heures.

e) En cas de rechute clinique le même traitement d'attaque sera administré suivi du traitement d'entretien en réservant la corticothérapie aux cas où il se produit une altération de l'état général.

f) En cas de rechute biologique non accompagnée de signes cliniques il est préférable de recourir au traitement d'attaque, mais sans corticothérapie, puis prendre le relai par le Chlorambucil ou la 6-Mercaptopurine.

g) Enfin, à la lumière de notre expérience, au cours du traitement d'entretien et lors de la rémission clinique et biologique il est préférable d'alterner le traitement par le Purinéthol avec celui du Chlorambucil dans l'espoir de prévenir une rechute biologique comme cela s'est produit pour notre malade qui n'a eu que du Chlorambucil à la suite de sa première rémission biologique.

3 - Résultats

Sans doute est-il hasardeux de se prononcer sur l'efficacité réelle de cette thérapeutique qui n'a été appliquée de façon complète que sur un seul malade, d'autant plus qu'on sait que de bons résultats ont été obtenus chez l'adulte dans l'un des cas, avec un traitement antibiotique seul au long cours. Cependant, nous faisons remarquer que notre malade en question bénéficie d'une rémission clinique de près de 2 ans, et qui est la plus longue connue jusqu'à ce jour. Il nous paraît donc légitime, devant l'incertitude où l'on est du caractère malin de cette maladie, de commencer le traitement des patients atteints de la maladie des chaînes lourdes alpha, tout au moins les enfants, par l'association cortico-chimiothérapie jusqu'à ce que des preuves contraires viennent infirmer le bien-fondé d'une telle attitude.

VII - LIMITES NOSOLOGIQUES

A/ Rapports avec le lymphome méditerranéen

Comme la maladie des chaînes lourdes alpha, le lymphome méditerranéen associe un lymphome abdominal avec un syndrome de malabsorption au 1er plan. Cette association a été très rarement signalée dans la littérature occidentale. En 1964 KENT (35) à l'occasion de 3 observations collige 44 cas de syndromes de malabsorption parmi les innombrables cas de lymphomes abdominaux connus. EIDELMAN et COLL (13) dans une étude plus critique faite deux ans plus tard en 1966, ne retiennent que 32 cas où les données cliniques et histologiques ont pu être considérées comme probantes. Dans tous ces cas, on constate que l'âge moyen des malades se situe autour de 52 ans, que la prédominance du sexe masculin est nette : 3/4 des cas, et l'on note chez ces malades à côté d'une stéatorrhée, souvent des douleurs abdominales et un hippocratisme digital, une hypoalbuminémie est signalée dans 1/3 des cas, tandis qu'on ne retrouve que de façon exceptionnelle une hypertrophie des organes hématopoïétiques. L'hypocalcémie est retrouvée dans 18 % des cas. Le diagnostic histologique fait dans quelques cas à partir de biopsies intestinales perorales donne l'image d'un lymphome dans 1/3 des cas, celle d'un sprue coeliaque dans 1/3 des cas.

En 1965, RAMOT et COLL (50) rapportent 13 observations nouvelles où l'association de lymphome de grêle avec un syndrome de malabsorption globale est retrouvée, avec cette particularité que les sujets atteints sont tous des jeunes dont l'âge est inférieur à 30 ans pour 10 d'entre eux, les 3 autres ayant respectivement 30, 34 et 35 ans. Une autre particularité est que ces malades sont tous des Arabes ou des Juifs d'origine orientale (Séphardim = non Ashkénazes). Les signes principaux sont : douleurs abdominales, diarrhée sous forme de stéatorrhée, perte excessive de poids. On retrouve un état de cachexie dans 5 cas, un hippocratisme digital dans 8 cas, des oedèmes carentiels dans 3 cas, des masses abdominales palpables dans 7 cas, une fièvre est notée dans 2 cas, des signes d'occlusion aiguëdans un cas. Le taux des protides sériques est toujours abaissé pouvant atteindre 31 g/l, avec une hypoalbuminémie constante pouvant atteindre 18 g/l. Le taux des graisses fécales est toujours élevé variant entre 6 et 40 g/24 h. Le diagnostic histologique fait à la faveur soit d'une biopsie, soit d'une laparatomie, soit après autopsie, évoque un réticulo-sarcome dans 9 cas, un lymphosarcome dans 3 cas et une maladie de Hodgkin dans un cas. La survie totale depuis les premiers troubles varie entre un et 4 ans 1/2.

L'atteinte intestinale s'étale sur toute la longueur du grêle et les images radiologiques montrent principalement des anomalies du duodénum et du jéjunum proximal, moins souvent de l'iléon terminal, mais sans excavations ni fistules. L'étude autopsique découvre une atteinte des ganglions mésentériques et rétropéritonéaux en plus du tractus intestinal. Du point de vue thérapeutique les corticoïdes semblent avoir influencer la stéatorrhée et le volume des masses de façon transitoire. Les moutardes azotées de même n'ont été actives que durant une courte période. Quant à l'Achromycine elle a pu être efficace chez 2 malades à un stade où il n'y avait pas encore de masses abdominales perceptibles.

Un an plus tard, en 1966, EIDELMAN et COLL (13) rapportent 9 cas nouveaux ayant sensiblement les mêmes caractéristiques que les 13 précédents. Il s'agit de jeunes malades dont 7 âgés de moins de 20 ans, un âgé de 29 ans et un autre de 40 ans. Il s'agit encore une fois d'Arabes et de Juifs orientaux (Séphardim). L'aspect clinique associe stéatorrhée, douleurs abdominales et perte excessive de poids dans tous les cas, un hippocratisme digital dans 7 cas, des masses abdominales palpables dans 2 cas, mais jamais d'hépatomégalie ni de splénomégalie ni d'adénopathies superficielles. Biologiquement on note une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie dans 6 cas. Radiologiquement les images du grêle sont variables, il y a surtout un rétrécissement irrégulier du duodénum avec dilatation proximale, de même qu'un élargissement diffus des franges muqueuses dans 7 cas. La survie totale depuis les premiers troubles varie entre 9 et 44 mois. L'étude des biopsies proximales montre une déformation sévère de la structure villositaire dans 6 cas, et des déformations moyennes dans 3 cas, l'aspect des crytes est normal dans 4 cas, et ceux-ci apparaissent dispersés dans 5 cas; quant à la surface épithéliale de revêtement, elle a subit une modification sévère dans 2 cas seulement, alors que dans les 7 autres cette déformation était modérée. La lamina propria présente toujours une hypercellularité avec un pléiomorphisme dans 6 cas surtout des plasmocytes de taille variable, des cellules réticulaires dans 5 cas, avec des cellules de forme étrange immatures, inclassables. La cytologie montre un aspect malin de ces cellules lymphoïdes avec gros noyaux, chromatine sombre en agrégats, un ou plusieurs nucléoles proéminants, parfois des cellules polynucléées type cellule de Sternberg. L'invasion de la musculaire muqueuse est notée dans 4 cas, les vaisseaux lymphatiques sont dilatés dans 4 cas. Le diagnostic évoqué par l'examen histologique est celui de lymphome dans 5 cas, de sprue dans un cas et l'aspect est resté non spécifique dans 3 cas. Dans tous ces cas le régime sans gluten n'a eu aucun effet.

A partir de ces observations de RAMOT et EIDELMAN, on peut conclure que les aspects cliniques et anatomiques de ces cas de lymphome avec syndrome de malabsorption n'apportent que 2 éléments nouveaux : d'abord le jeune âge des malades par rapport aux anciennes observations de la littérature, ensuite le problème de leur origine ethnique, ce qui peut faire évoquer l'action sur la muqueuse intestinale de facteurs d'environnement tel un microorganisme intestinal expliquant l'apparente prédilection du lymphome sur le tissu lymphoïde des ganglions mésentériques intestinaux parmi les sujets originaires du Proche et du Moyen-Orient. Par ailleurs, ce lymphome semble particulièrement différencié des autres sarcomes digestifs par le fait qu'il entraîne une atteinte diffuse de tout le grêle, d'où le syndrome de malabsorption.

SEIJFFERS et SACKS (55, 57) à l'occasion d'une nouvelle observation de la même maladie décrite chez un juif séphardim de 21 ans proposent en 1968, le nom de "lymphome méditerranéen" à cette nouvelle entité morbide. Les critères étaient : le jeune âge des malades, leur origine ethnique (pourtour méditerranéen), associés aux signes cliniques majeurs qui sont : les douleurs abdominales et la longue durée de la diarrhée et dont la radiologie laisse suspecter une atteinte du grêle prédominant sur le duodénum et la partie haute du jéjunum. Du point de vue anatomie pathologique, il s'agit d'une atteinte diffuse du grêle, avec une muqueuse aplatie sans villosités et une infiltration dense de la muqueuse et la sous-muqueuse par des cellules plasmocytaires, lymphocytaires, éosinophiles et leucocytes polymorphonucléaires ; cette infiltration peut espacer ou détruire les cryptes de Lieberkühn. Il existe aussi une atteinte des ganglions mésentériques découverte à la laparoscopie ou à l'autopsie. L'image histologique dans tous les cas n'est pas spécifique et peut correspondre à un lymphosarcome, un réticulo-sarcome ou à une maladie de Hodgkin.

Dans la même année, JINICH et COLL (53) rapportent une nouvelle observation avec les mêmes données cliniques, biologiques, radiologiques et anatomo-pathologiques chez un Juif de 31 ans d'origine orientale (Séphardim) mais qui était né au Mexique et qui avait passé toute sa vie dans ce pays, ce qui peut déjà suggérer la possibilité d'un fact.génétique déjà souligné dans le 6ème cas d'EIDELMAN (13).

Toutes ces considérations posent le problème de la différenciation de la maladie des chaînes lourdes alpha et du lymphome méditerranéen. Un regard sur le tableau n° 5 permet de constater que ces 2 maladies sont pratiquement superposables.

Malheureusement, les premiers cas de lymphome méditerranéen n'ont pas bénéficié d'une étude immunologique, et l'on sait que l'image électrophorétique et même immuno-électrophorétique au sérum total peut ne pas déceler d'anomalie protéique. Néanmoins, on sait que certains cas de lymphome méditerranéen ne s'accompagnent pas de la protéine caractéristique de la maladie des chaînes lourdes alpha, mais que dans ces cas la prolifération cellulaire tumorale ne semble pas être plasmocytaire (59) comme c'est le cas de toutes les observations de maladie des chaînes lourdes alpha. D'autres points d'ailleurs viennent compliquer le problème et c'est surtout le cas d'une maladie des chaînes lourdes alpha survenant chez un enfant atteint d'un lymphome de l'amygdale (1,59). N'était-ce cette exception, on serait tenté de croire que la maladie des chaînes lourdes alpha s'accompagne toujours d'un lymphome méditerranéen alors que l'inverse n'est pas vrai.

En conclusion il est permis d'avancer sans trop de risques que la maladie des chaînes lourdes alpha est une forme clinique du lymphome méditerranéen survenant au cours de cette dernière lorsque la prolifération tumorale est à large prédominance plasmocytaire.

	Lymphome méditerranéen	Maladie des chaînes alpha
Année de découverte	1965	1968
Age moyen des malades	23 ans	20 ans
Prédominance sexuelle	M.	F.
Origine des malades	pourtour méditerranéen	pourtour méditerranéen
Diarrhée chronique	+	+
Douleurs abdominales	+	+
Amaigrissement	+	+
Signes de tétanie	+	+
Hépato-splénomégalie	-	-
Adénopathies superficielles	-	-
Masses abdominales	35 %	15 %
Hippocratisme digital	70 %	30 %
Anémie	0	±
Syndrome de malabsorption	+	+
Image de grêle fonctionnel	+	+
Atteinte de tout le grêle	+	+
Hypercellularité lamina propria	+	+
Prolifération	Plasmocytaire ou non	Plasmocytaire uniquement
Ig A pathologique	Inconstante	Constante
Mode d'évolution	poussées et rémissions	poussées et rémissions
Effet du régime sans gluten	nul	nul
Survie totale	6 à 55 mois	9 mois à .. ?

TABLEAU N° 5

B/ La maladie des chaînes lourdes gamma

Soeur aînée de la maladie des chaînes lourdes alpha, la maladie des chaînes gamma partage avec elle son titre de gammapathie monoclonale. Elle a été découverte en 1964, mais on n'en connaît qu'une quinzaine d'observations. Elle semble donc plus rare que la maladie des chaînes alpha ; elle s'en différencie par tous les aspects cliniques et anatomiques bien qu'elle lui ressemble de façon spectaculaire sur le plan immunologique si l'on s'en tient au caractère monoclonal.

D'abord sur le plan clinique (tableau n° VI) c'est une maladie du vieillard, l'âge moyen des malades se situant autour de 61 ans, avec une nette prédominance pour le sexe masculin (70 %). L'origine des malades y est très variable, ceux-ci pouvant provenir d'Amérique (26,42,71), d'Europe Occidentale ou Orientale (42) ou du Japon (68). (39,34)

Du point de vue social, on remarque une nette prédominance pour la race noire parmi les cas décrits en Amérique (26, 42, 71). L'installation des signes cliniques se fait de façon insidieuse en général, mais parfois brutale. Ces signes associent une asthénie (80 % des cas), un amaigrissement (90 % des cas), une anorexie (50 %), de la fièvre (70 %) avec exceptionnellement des douleurs abdominales (10 %). L'examen physique retrouve très souvent des adénopathies superficielles pouvant siéger dans toutes les aires ganglionnaires (80 % des cas), ces adénopathies en général douloureuses s'accompagnent fréquemment d'une splénomégalie (70 %) et/ou d'une hépatomégalie (80 %) . Un signe très caractéristique mérite d'être souligné, il s'agit d'un oedème de la luette important pouvant gêner l'alimentation. Ce signe est rapporté dans la moitié des cas (26, 42, 16, 71, 41) ; il semble être évocateur de la maladie. Enfin, il n'existe en général pas de troubles digestifs ni de masses abdominales palpables.

Sur le plan biologique, l'hémogramme montre toujours une anémie avec leucopénie fréquente (70 % des cas) éosinophilie (50 %) pouvant atteindre le taux de 58 % (42), une thrombopénie (40 % des cas). Le sang périphérique peut par ailleurs contenir des cellules anormales soit à type de cellules vacuolées mononucléaires (26), ou de formes lymphoplasmocytaires immatures ou atypiques (42, 15), et même dans un cas (34) une leucémie à plasmocytes. Quant au myélogramme il montre dans la majorité des cas (60 %) une prolifération lympho-plasmocytaire d'aspect jeune et dystrophique, ne dépassant pas 20 à 30 %.

Radiologiquement, l'image du squelette est strictement normale, mise à part l'ostéoporose due à l'âge élevé des malades, de même toutes les autres explorations radiologiques sont normales.

Du point de vue anatomique, les ganglions hypertrophiés étudiés, soit à la faveur d'une biopsie ou d'une autopsie, montrent tous des images d'infiltration absolument non spécifique de type réticulo-histiocytaire avec plus ou moins prédominance d'éléments lympho-plasmocytaires pouvant correspondre à une image de lymphome malin (42), un plasmocytome (42), un sarcome réticulo-histiocytaire (39), et même une image de maladie deHodgkin (26, 15). Cette dernière serait, d'après ELLMAN (15) celle d'un stade évolutif précoce de la maladie puisqu'à l'autopsie elle n'a pas été retrouvée, alors qu'elle était constatée du vivant du malade .

L'évolution de la maladie est en général rapide pouvant entraîner la mort en quelques mois (42, 34, 35, 71) ou en 2 à 4 ans (26/42, 39), rares sont les malades qui survivent après 4 ans. Cette évolution est en général émaillée de complications infectieuses soit à type de pneumonies à répétition dues au Pneumocoque pouvant emporter le malade d'une façon foudroyante ou plus rarement de septicémie à germe Gran négatif (71). On note un cas de mort subite par arrêt cardiaque (42) et un autre par anémie sévère (39).

Le tableau de la maladie des chaînes gamma est comme on le voit, assez peu évocateur et peut correspondre cliniquement, biologiquement et anatomiquement à n'importe quelle hémopathie maligne sans étiquette spéciale, contrairement à la maladie des chaînes alpha où le tableau est très évocateur. De toute façon, c'est l'étude immunologique qui fait le diagnostic de la maladie. Cette dernière montre déjà à l'électrophorèse simple un pic étroit anormal migrant dans la zone des B globulines ou entre les béta et alpha globulines faisant parfois un bloc béta-alpha (39). Cependant, cette image peut ne pas apparaitre au début et ne sera retrouvée qu'après plusieurs électrophorèses rejetées (71, 42) et peut d'ailleurs dans certains cas être absente dans le sérum alors qu'elle est retrouvée en même temps dans les urines (41). La teneur du sérum en cette paraprotéine est voisine de 4 g/l. Il s'y associe dans tous les cas une diminution des fractions albuminique et des Ig normales; dans un des cas cependant (71), on a remarqué un taux élevé d'immunoglobulines normales, ce malade avait par ailleurs une arthrite thumatride et l'on sait que dans cette maladie on a souvent une augmentation des Ig, surtout des Ig A.

L'immunoélectrophorèse des protides sériques faite à l'aide d'anti-sérum humain normal montre toujours un arc de précipitation normal dans la région des béta, dont l'extrémité anodique peut couper l'arc des alpha 2 - M et l'extrémité cathodique celle des Ig G. D'ailleurs l'épreuve de précipitation avec le sérum spécifique anti-IgG montre que cet arc anormal appartient bien aux Ig G où il montre une image de précipitation identique.

L'examen des urines révèle, contrairement au cas de la maladie des chaînes alpha, une protéinurie importante de plusieurs grammes par 24 heures. Cette protéinurie correspond à la paraprotéine retrouvée dans le sérum et avec qui elle partage la même mobilité électrophorétique. La protéine de Bence Jones a été retrouvée une fois avec une très faible quantité (39) et dans un 2ème cas (34) il existe dans le sérum une double paraprotéinémie l'une de type Ig G et l'autre de type Ig M. Dans les deux cas cette protéine de Bence Jones appartenait au type K des chaînes légères.

Des études plus précises par isolement en D.E.A.E - cellulose, électrophorèse sur gel d'amidon, ultra centi-fugation analytique, précipitation avec des sérums mono-spécifiques dépourvus de chaînes légères et d'autres anti-Fc de digestion papaïnique ont pu montrer, comme il a été fait plus tard pour la protéine des chaînes alpha, les caractéristiques de la paraprotéine en question (voir tableau n° 7).

Il s'agit d'une protéine thermostable, ce qui l'oppose à la protéine de Bence Jones. Sa masse moléculaire varie de 52 à 59.000. Sa constante de sédimentation est comprise entre 3,0 S et 4,1 S, donc très inférieure à celle des Ig G, mais supérieure à celle de la protéine de Bence Jones qui est comprise entre 2,5 et 3,5 S. Elle possède les facteurs génétiques Gm qui sont portés d'habitude par les chaînes lourdes des Ig , et ne possède pas les facteurs Inv. portés par les chaînes légères. Elle ne présente pas de réactivité antigénique avec les sérums spécifiques des molécules d'Ig A ou Ig M, ni des chaînes légères kappa ou lambda. Par contre elle réagit avec le sérum spécifique anti-Ig G et surtout avec le sérum anti-Fc avec lequel elle montre une réaction d'identité totale. Elle appartient à un seul sous-groupe de chaînes lourdes d'Ig G soit gamma 1, soit gamma 3. Tous les sérums des malades comparés avec celui du premier cas de FRANKLIN donnent une réaction d'identité totale en ce qui concerne la protéine pathologique.

Cas n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Référence	26	42_{I}	42_{II}	42_{III}	42_{IV}	39	15	71	69bis	69bis	34	41
Age	44	69	71	49	66	60	76	51	65	63	64	62
Sexe	M	M	M	M	M	F	M	M	F	M	F	F
Origine	Amér.	Cauc.	Cauc.	Amér.	Cauc.	Fr.	Hol.	Amer.	Fin.	Fin.	Ital.	Amer.
Race	Noire	Bl.	Bl.	Noire	Bl.	Bl.	Bl.	Noire	Bl.	Bl.	Bl.	Bl.
Fièvre	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-
Anorexie	+	+	-	-	-	-	+	-	?	?	+	+
Asthénie	+	+	+	+	+	-	+	-	?	?	+	+
Amaigrissement	+	+	+	-	+	+	+	+	?	?	+	+
Douleurs abd.	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adénopathies	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+
Hépatomégalie	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Splénomégalie	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
Oedème luette	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+
Survie en mois	26+?	4	35	3	36+?	40	13	13	12+?	48+?	8	44

TABLEAU N° 6 - A

Maladie des chaînes lourdes gamma

Données cliniques

Cas n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anémie	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+
Leucopénie	+	+	+	-	+	-	+	+	?	?	-	+
Eosinophilie	-	+	+	-	+	-	+	-	?	?	+	-
Thrombopénie	-	+	-	+	+	-	+	-	?	?	-	-
Eléments périph. anormaux	+	-	+	+	-	-	+	-	?	?	+	-
MO : Prolifération lympho-plasmo.	+	+	+	-	-	-	+	+	?	?	+	-
Squelette	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltrat non spéc des ganglions	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	+
Pneumonies	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-
Septicémie GΘ	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Arrêt cardiaque	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Mort par anémie	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

TABLEAU N° 6 - B

Maladie des chaînes lourdes gamma

Données para-cliniques et Mode évolutif

Il apparait ainsi que du point de vue immunologique, la maladie des chaînes lourdes alpha, est très proche de la maladie des chaines lourdes gamma, en ce sens qu'elles comportent toutes les deux une protéine pathologique apparentée au fra gment Fc de la chaîne lourde correspondante. Cependant bien des caractères cliniques et anatomiques les différencient.

Tableau comparant les protéines pathologiques des 2 maladies des chaînes lourdes gamma et alpha

	maladie des chaînes gamma	maladie des chaînes alpha
Constante de sédimentation	3,0 S à 4,1 S	7,9 S et 11 S
Poids moléculaire	52 à 59.000	36 à 38.000
Richesse en glucides	+	+
Sous-classe de chaînes lourdes	gamma 1 ou gamma 3	alpha 1
Chaînes légères	0	0
Appartenance au Fc	+	+
Déterminants antigéniques		
Gm	+	+
Inv	-	-
Présence dans le sang	+	+
les urines	+	+
la salive	-	+
le suc digestif	-	+
le LCR	-	-
Lieu de sécrétion	Moelle osseuse	Cellules tumorales du grêle et des ganglions mésentériques ± moelle osseuse
Susceptibilité à la protéolyse	±	+
Pouvoir de défense antimicrobienne	0	+
Migration électrophorétique	Zone béta et gamma	Région alpha et béta

TABLEAU N° 7

C/ La maladie des chaînes lourdes mu.

Dernière-née des maladies des chaînes lourdes, la maladie des chaînes mu découverte en 1970 par FORTE (19) qui en a rapporté le 1er cas, puis BALLARD (2) qui en a rapporté le 2ème dans la même année. Elle présente beaucoup de points communs avec la maladie des chaînes gamma. Les 2 uniques observations connues actuellement sont certes insuffisantes pour établir une étude valable, mais il est intéressant de souligner la curieuse ressemblance des signes cliniques, biologiques, anatomiques et immunologiques des 2 observations.

Du point de vue clinique, les 2 malades sont des hommes âgés de 58 et 59 ans respectivement, tous les deux Américains de race blanche. Tous les deux souffraient de douleurs osseuses. A l'examen on retrouve une hépatomégalie associée à une splénomégalie mais sans adénopathies. Les deux malades ont présenté un syndrome du canal carpien, et des fractures du col du fémur de nature pathologique.

Du point de vue hématologique, les deux malades avaient une leucémie lymphoïde chronique avec une Thrombopénie, et au niveau de la moelle osseuse un taux élevé de lymphocytes (50 % et 38 %) et de plasmocytes (20 % et 39 %) dont la majorité contenant de larges vacuoles cytoplasmiques.

L'étude des protides sériques montre une augmentation des alpha 2 globulines à l'électrophorèse sans pic monoclonal particulier, tandis que l'immunoélectrophorèse montre un arc de précipitation anormal au niveau des Ig M mais de migration plus rapide que l'Ig M normale. Par ailleurs, les études spécifiques pratiquées dans les 2 cas ont montré que ce composé M était dépourvu de chaînes légères et qu'il appartenait à un fragment d'Ig M correspondant aux chaînes lourdes dont il a les mêmes composantes antigéniques. Il était produit dans la moelle osseuse au niveau des cellules plasmocytaires vacuolées qui synthétisent en même temps des chaînes légères de type kappa (95, 7%) qu'on a d'ailleurs retrouvées libres dans le cas de FORTE (18) et qui ont été retrouvées éliminées au niveau des urines sous forme de protéine de Bence Jones, en même temps que le composé M sérique.

Il apparaît à la lumière des études immunochimiques, notamment celles de FRANKLIN (25) que le fragment pathologique des chaînes lourdes mu est un produit synthétique des cellules malignes et non un produit de dégradation d'Ig M. Ce fragment semble correspondre à la chaîne normale mu en ce qui concerne la terminaison C, mais avec une Alanine à la terminaison N.

Tout cela peut permettre d'émettre l'hypothèse de la possibilité d'existence d'un défaut de structure dans la chaîne mu touchant probablement le pont de liaison chaînes lourdes - chaînes légères (H-C), défaut qui empêche l'assemblage des sous-unités en une molécule normale d'Ig M. Et l'on sait que cette théorie ne peut être appliquée aux 2 premières sortes de maladies des chaînes lourdes où il n'y a pas de synthèse de chaînes légères par les cellules tumorales.

A la lumière de cette étude comparative des maladies des chaînes lourdes on peut considérer qu'elles appartiennent toutes au groupe des gammapathies monoclonales malignes dont la particularité est de ne comporter qu'un fragment de molécule d'Ig, ce qui les différencie des autres gammapathies monoclonales malignes. Ces dernières contiennent des molécules complètes d'Ig avec association de protéines de Bence Jones correspondant aux chaînes légères isolées comme dans le myélome multiple pouvant toucher toutes les Ig connues, sauf l'Ig M qui est l'apanage de la Macroglobulinémie de Waldenström.

Le tableau n° 8 résume toutes ces données et indique la place exacte de la maladie des chaînes lourdes alpha parmi les gammapathies monoclonales.

Cas n°	1	2
Référence	(19)	(2)
Age	58 ans	59 ans
Sexe	M	M
Origine	Caucasien	Américain
Signes cliniques		
. Hépatomégalie	+	+
. Splénomégalie	+	+
. Adénopathies	-	-
. Syndrome canal carpien	+	+
. Douleurs osseuses	+	+
. Fracture col du fémur pathologique	+	+
Signes Hématologiques		
. Leucémie lymphome chronique	+	+
. Moelle osseuse envahie de plasmocytes vacuolaires	+	+
Biopsie rectale: Amylose	+	+
Electrophorèse sérique		
Elévation des alpha 2	+	+
hyppogamma	+	+
Immunologie sérique : Ig pathologique dépourvu de chaînes légères	+	+
Protéinurie de Bence Jones type kappa	+	+

TABLEAU N° 7

Maladie des chaînes lourdes ou

Gammapathies monoclonales malignes			Gammapat. monoclonales bénignes	
Molécule complète	Fragment de molécule	Type de maladie	Molécule complète	Type de maladie
Ig G Ig A Ig D Ig E	chaînes légères kappa ou lambsa = protéine de Bence Jones	Myélome multiple	Ig G Ig M	Gammapathies monoclonales bénignes de Waldenström (3% des sujets de plus de 70 ans)
Ig M	rarement chaînes légères	Macroglobulinémie de Waldenström		
-	Chaîne lourde gamma	M. de Franklin		
-	Chaîne lourde alpha	M. de Seligmann avec le lymphome méditerranéen		
-	Chaîne lourde mu	M. de Forte		
-	Chaîne lourde delta	?		
-	Chaîne lourde epsilon	?		

TABLEAU N° 8

Classification des principales gammapathies monoclonales

VIII - CONCLUSIONS

La maladie des chaînes lourdes alpha semble relativement fréquente en Algérie puisque près du tiers des malades connus sont des Algériens. De plus, l'atteinte de l'enfant caractérise par sa fréquence ce pays. Aussi l'attention des cliniciens et des biologistes doit-elle être alertée afin de permettre un dépistage rapide de cette maladie dont le pronostic est peut-être lié en partie au retard thérapeutique. Un traitement bien conduit peut en effet prolonger de façon appréciable le cours de l'affection : ceci a été le cas de notre enfant B. Bahia qui bénéficie actuellement de la plus longue rémission clinique et biologique connue.

Le diagnostic évoqué sur la triade symptomatique : stéatorrhée, douleurs abdominales et amaigrissement, est confirmé par un examen immuno-électrophorétique simple avec le sérum spécifique anti-Ig A que tout laboratoire doit être en mesure de pratiquer.

Quant à l'examen de la muqueuse du grêle, nous espérons que dans un proche avenir la biopsie du grêle chez l'enfant sera de pratique courante dans notre pays Afin de pouvoir suivre de façon précise et minutieuse l'évolution de la maladie.

Enfin, du point de vue thérapeutique, il serait intéressant dans l'avenir de faire une étude comparative des 2 méthodes thérapeutiques qui ont donné les meilleurs résultats : dans un premier pool de malades on utiliserait une association cortico-polychimiothérapie comme cela a été fait pour l'enfant B. Bahia, et dans un 2ème pool de malades on donnerait une polyantibiothérapie isolée comme l'a fait ROGE (53). Cette étude comparative permettrait sans doute de mieux codifier le traitement en attendant de nouvelles lumières sur l'étiopathogénie de cette maladie qui garde encore beaucoup de mystères.

X - BIBLIOGRAPHIE

Auteurs classés par ordre alphabétique

1.- BAILLEUX, STOOP - Observation non publiée (voir réf. 59)

2.- BALLARD H.S., HAMILTON L.M., ILLES C.H. - A new variant of heavy chain disease (mu chain disease). New England Journal of Medicine, 1970, vol. 283, pp 1060 - 1063.

3.- BESSIS M., BRETON - GORIUS J., BINET J.L. - Etude comparée du plasmocytome et du syndrome de Waldenström. Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1963, vol. 3, p 159.

4.- BLOCH K.J., ELLMAN L.L. - Heavy chain (Fc fragment) disease report of an additional case with furthur evidence for the analysis of a fragment of Gamma G - globuline. Journal of Clinical Investigations, 1968, vol. 47, pp 8 a - 9 a (Abstr.)

5.- BOFFA G.A., ZAKIN M.M., FAURE A., FINE J.M. - Contribution à l'étude des relations entre les chaînes des immunoglobulines Gamma G et les protéines de Bence-Jones. Transfusion, 1967.

6.- BOGNEL J.C., MODIGLIANI R., SCOTTO J. et Coll. - Lymphome abdominal de type méditerranéen avec anomalie de type IgA. Une nouvelle observation de maladie des chaînes lourdes alpha. Archives Françaises des Maladies de l'Appareil Digestif, 1969, Tome 58, n° 9, p 588.

7.- BOIRON M., TANZER J., - L'hématologie en 1969 - 1970. Revue du Praticien, 1971, tome 21, n° 9, pp 1313-1329.

7 bis- BONORO L., DAMMACO F., MARANO R., BONORO G.M. - Abdominal lymphoma and alpha chain disease. American Journal of Medicine 1972, vol. 52, pp 73-86.

8.- BURTIN P., HARTMAN L., FAUVERT R., GRABAR P. - Etudes sur les protéines du myélome . Etude critique des techniques d'identification de la protéine de Bence Jones et de leur valeur diagnostique. Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques, 1956, vol. 1, p 17.

9.- CABRERA A., PAVA S. de la, PICKREN J. - Intestinal localisation of Waldenström disease. Archives Internationales de Medecine, 1964, vol. 114, pp 399-407.

10.- CRABBE P. - Les propriétés immunologiques de la muqueuse gastro-intestinale. Acta Gastro-Enterologica Belgica, 1965, vol. 28, fasc. 12, pp 843-858.

11.- CRABBE P.A., CARBONARA A.O., HEREMANS J.F. - The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing IgA. Loboratory Investigations, 1965, vol. 14 p 235.

12.- CRABBE P.A., HEREMANS J.F. - Etude immunochimique des plasmocytes de la muqueuse intestinale humaine normale. Revue Française des Etudes Cliniques et Biologiques, 1966, vol. 11 pp 484-492.

13.- EIDELMAN S., PARKINS R.A., RUBIN C.E. - Abdominal lymphoma presenting as malabsorption. A clinico-pathological study of 9 cases in Israel and review of the literature Medicine (Baltimore), 1966, vol. 45, pp 111-137.

14.- EIN D., BUELL D.N.n FAHEY J.L. - BIOSYNTHETIC and structural studies of heavy chain disease protein. The Journal of Clinical Investigations, 1969, vol. 48, pp 785-793.

15.- ELLMAN L., BLOCH K.,- Heavy chain disease. Report of a 7 th case. New England Journal of Medicine, 1968, vol. 278, pp 1195-1201.

16.- FAHEY J.L., SOLOMON A. - Two types of Gamma and B2A myeloma proteins, macroglobulins and Bence-Jones proteins. Journal of Clinical Investigations, 1963, vol. 42, p 811.

17.- FINE J.M., ZAKIN M.M., FAURE A., BOFFA C.A. - Contribution à la préparation et à l'analyse des fragments de paraprotéines Gamma G. 15 th. colloquium. Protides of the Biological Fluids Bruges, Mai 1967.

18.- FINKHIN D., FRANKLIN E.C. - Two antigenically distinguishable sub-classes of humen A myéloma protéins differing in their heavy chains. Nature (London), 1966, vol. 212, p 1496.

19.- FORTE F.A., PRELLI F., YOUNT W.J., LERRY L.M. KOCHWA S., FRANKLIN E.C., KUNKEL H.G. - Heavy chain disease of the Mu (Gamma M) type : report of the first case. Blood, 1970, vol.36 pp 137-144.

20.- FRAND V.I., RAMOT B. - Malignant lymphoma. An epidomiological study. Harefuah, 1963, vol. 65, p 83 (en hébreu).

21.- FRANKLIN E.C. - Structural studies of human 7S Gamma globulin (G- immunoglobulin). Furthur observations of a naturally occuring protein related to the crystallizable (fast) fragment. The Journal of Expérimental Medicine, 1964, vol.120, n° 5, pp 691-709.

22.- FRANKLIN E.C. - Structural units of human 7S gamma-globulin. The Journal of Clinical Investigations, 1960, vol. 39, p 1933.

23.- FRANKLIN E.C. - Two types of gamma 1A globulin in sera from normals and patients with multiple myéloma . Nature (London) 1962, vol. 195, p 392.

24.- FRANKLIN E.C., FRANGIONE B. - Immunglobulins. Annual Review of Medicine, 1969, vol. 20, p 155.

25.- FRANKLIN E.C., FRANGIONE B., PRELLI F., BUXBAUM J., SCHARFF M. A possible molecular defect in the Mu chain disease. Clin. Res. 1970, vol. 18, p 533.

26.- FRANKLIN E.C., LOWENSTEIN J., BIGELOW B., MELTZER M. - Heavy chain disease. A new disorder of serum gamma-globulins. Report of the first case. The American Journal of Medicine, vol. 37 Sept. 1964, pp 332-350.

27.- FRANKLIN E.C. MELTZER M. GUGGENHEIM F. - An unusual microgamma globulin in the serum and urine of a patient. Fed. Proc., 1963, vol. 22, p 264.

28.- FROEHLICH A.L. - Un cas de plasmocytome diffus du grêle avec malabsorption et une paraprotéine IgA à migration rapide. Acta Gastro-Enterologica Belgica, vol. 28, Déc. 1965, Fasc. 12 pp 857-858.

29.- GOLDSTZIN M.B., POKER N.- Multiple myéloma involving the gastro-intestinal tract. Gastroenterology 1966, vol. 51, pp 87-93.

29 bis- GUY-GRAND B., DOUR N.- Les triglycérides à chaînes moyennes. Un nouveau traitement des malabsorptions des graisses. Revue du Praticien 1970, Tome XX, n° 6, pp 829-847.

30.- HOCHWALD G.M., THORBECKE G.J., ASOFSKY R.- Sites of formation of immuno globulin and a component C3 (I) A new technique for the demonstration of the synthesis of individual serum proteins ly tissues in vitro. Journal of Experimental Medicine, 1961, vol. 114, pp 459-470.

31.- HOSKINS L.C., WINAWER S.J., BROITMAN S.A., GOTTLIEB L.S., ZAMCHECK N. - Clinical giardiasis and intestinal malabsorption Gastroenterology, 1967, vol. 52, pp 265-279.

32.- IRUNBERRY J., BENALLEGUE A., ILLOUL G., TIESIT G., ABBADI M., BENABDALLAH S., BOUCENNINE T., OULD-AOUDIA J.P., COLONNA P. - Trois cas de maladie des chaînes alpha observés en Algérie. Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1970, Tome 10, n° 5 PP 609-616.

33.- JINICH H., ROJAS E., WEBB J.A., KELSEY J.R. - Lymphoma présenting as malabsorption. Gastroenterology 1968, vol.54, pp. 421 - 425.

34.- KELLER R., SPENGLER G.A., SKVARIL F., FLURY W., NODESA G., RIVA G. - Zur Frage der Heavy chain disease. Ein Fall von Ig G - heavy chain Fragment and Ig M - Typ K - Paraprotéinamie mit Plasmazellen leukömie. Sheiz Med. Wschr., 1970, vol. 100, pp. 1012-1022.

35.- KENT T.H. - Malabsorption syndrome with malignant lymphoma Arch. Path. (Chicago), 1964, vol. 78, pp. 97-103.

36.- KRONGOLD L., LIPARI R. - Multiple myeloma proteins I . Immunological studies Cancer, 1956, vol. 9, p 183.

37.- LAROCHE C., MERILLON H., TURPIN G. - Le lymphome méditerranéen. La Presse Médicale, 10 janv. 1970, vol. 78, n° 2 pp 53-54.

38.- LAROCHE C., SELIGMANN M., MARILLON H. - Nouvelle observation d'une maladie des chaînes lourdes alpha, au cours d'un lymphome méditerranéen avec tuberculose isolée des ganglions mésentériques et pelvi-spondylite . La Presse Médicale, 10 janv. 1970, tome 78, n° 2, pp 55-59.

39.- LEBRETON J.P., RIVAT C., RIVAT L, GUILLEMOT L., ROFARTZ C., Une immunoglobulinopathie méconnue : la maladie des chaînes lourdes. La Presse Médicale, 28 Oct. 1967, vol. 75, n° 45 pp 2251-2254.

40.- MINAESCO C. - Structure des immunoglobulines. Pathologie et Biologie, 1967, vol. 15, p 835.

41.- MOLONEY W.C., GOODMAN M., BLOCH K.J. - Vaccillating lymphadenopathy in 62 year old woman (case Records of the Massachussetts General Hospital). New England Journal of Medicine, 1970, vol. 283, pp 1332-1339.

42.- OSSERMAN E.F., TAKATSUKI K. - Clinical and immunochemical studies of four cases of heavy (H Gamma 2) chain disease. The American Journal of Medicine, vol. 37, sept. 1964, pp 351-373.

43.- PERY P. - La molécule d'immunoglobuline G. Pathologie et Biologie, 1969, vol. 17, p 77.

44.- PORTER R.R. PRESS E.M. - N. terminal peptide of the heavy chain of Ig G. Biochemical Journal, 1965, vol 97, p 32 P (Abstr)

45.- PRAHL J.W. - N and C - terminal sequences of a heavy chain disease protein and its genetic implications. Nature (London), 1968, vol. 215, pp 1386-1387.

46.- PUTNAM F.W. - Structural relationships among normal Human gamma-globulin, myéloma globulins and Bence-Jones protéins Biochim. et Biophys. Acta, 1962, vol. 63, p 539.

47.- RAMBAUD J.C., BOGNEL C., MATUCHANSKY C., BOGNEL J.C., BERNIER J.J., LE QUINTREC Y., LAMBLING A., MIHAESCO E., HUREZ D., DANON F., SELIGMANN M. - Alpha-chain disease. Report of four cases 4 th world congress of Gastroenterology, Copenhague, jul. 1970 (Abstr.) 1 vol. The Danish gastroenterological association.

48.- RAMBAUD J.C., BOGNEL C., PROST A., BERNIER J.J., LE QUINTREC Y., LAMBLIG A., DANON F., HUREZ D., SELIGMANN M. Clinico-pathological study of a patient with "méditerranean" type of abdominal lymphoma and a new type of Ig A abnormalty (Alpha chain disease). Digestion, 1968, vol. 1 pp 321-336.

49.- RAMBAUD C., MATUCHANSKY C., BOGNEL J.C., BOGNEL C., BERNIER J.J., SCOTTO J., FEROL C., FERRIER J.P., MIHAESCO E. HUREZ D., SELIGMANN - Nouveau cas de maladie des chaînes alpha chez un Eurasien. Annales de Médecine Interne, 1970, vol. 121 n° 2 , pp 135-148.

50.- RAMOT B., SHAHIN N., DUBIS J.J. - Malabsorption syndrome in lymphoma of small intestine. A study of 13 cases Israel Journal of Medical Sciences, 1965, vol. 1, pp 221-226.

51.- RAMOT B., STREIFLER C. - Raised serum - alkaline phosphatase Lancet ii : 587 (1966).

52.- RENOUX M., METZGER J.Ph. - Les maladies des chaînes lourdes Revue du Praticien, 11 sept. 1971, Tome XXI, n° 23 pp 3507-3515.

53.- ROGE J., DRUET Ph., MARCHE C.- Lymphome méditerranéen avec maladie des chaînes lourdes alpha. Triple rémission clinique anatomique et immunologique. Path. Biol., 1970, vol. 18 n° 19-20, pp 851-858.

54.- ROISSARD F. de - Une entité nouvelle : le lymphome méditerranéen avec maladie des chaînes alpha. Les cahiers de Médecine 12° année, n° 7, 15 mai 1971 (Europa Medica n° 2).

54 bis - ROSENBERG S.A., DIAMOND H.D., JASLOWITZ B., CRAVER L.F. Lymphosarcome : a rewiew of 1269 cases. Medicine, 1961, vol. 40, p 31.

55.- SACKS M., SEIJEFFERS M.J. - Malabsorption syndrome and watery diarrhea in 21 year old man. Israel Journal of Medical Sciences, 1968, vol. 4, pp 164-174.

56.- SCOTTO J., STRALIN H., CAROLI J. - Ultrastructural study of two cases of alpha chain disease. Gut., 1970, vol. 11 pp 782-787.

57.- SEIJFFERS M.J., LEVY M., HERMANN G. - Intracable watery diarrhea, hypokalicuria and malabsorption in a patient with mediterranéan type of abdominal lymphoma. Gastroenterology, 1968, vol. 55, pp 118-124.

58.- SELIGMANN M. - Genetic predisposition to Waldenström macroglobulinemia. Acta Medica Scandinavia, 1966, suppl. 445, pp 140-146.

59.- SELIGMANN M. - La maladie des chaînes alpha. La Presse Médicale, 1970, vol. 78, n° 2, pp 51-52.

60.- SELIGMANN M., DANON Fr., HUREZ D., MIHAESCO E., PREUD'HOMME J.L., - Alpha chain disease. A new immunoglobulin abnormality Science, 20 déc. 1968, vol. 162, pp 1396-1397.

61.- SELIGMANN M., KLEIN M. - Structure et activité biologique des immunoglubulines humaines. Revue du Praticien, 1971, Tome 21, n° 6, 21 févr., pp 883-901.

62.- SELIGMANN M., MIHAESCO E., HURIEZ D., MIHAESCO E., PREUD'HOMME J.L., RAMBAUD J.C. - Immunochemical studies in four cases of alpha chain disease. The Journal of Clinical Investigations, 1969, vol. 48, pp 2374-2389.

63.- SELIGMANN M., MIHAESCO C., MISHAKA G. - Antigenic déterminants common to human Ig C and Ig M globulins : the importance of conformational antigens. Science, 1966, vol. 154, pp 790-791.

64.- SELIGMANN M., RAMBAUD J.C. - Ig A abnormalities in abdominal lymphoma (alpha chain disease). Israel Journal of Medical Sciences, March-April 1969, vol.5, n° 2 , pp 151-157.

65.- SORENSON G.D. - Electron microscopic observations of bone marron from patients with multiple myeloma. Lab. Investi., 1964, vol. 13, p 196.

66.- THIERRY J.P. - Ultrastructure et fonctions des cellules impliquées dans la réaction immunitaire. Bull. Soc. Chim. Biol., 1968, vol. 50, p 1077.

67.- TRONCALE F.J., KEUSCH G.T., MILLER L.H., OLSSON R.A., BUCHANAN R.D. - Normal absorption in Thai subjects with non specific jejunal abnormalities. Brit. Med. Journal, 1967, vol. 4, p 578.

8.- TSUJI T. - Heavy chain (Fc fragment) disease. Immunological reactions of the first case in Japan and the incorporation of ^{14}C - amino-acids into the protein in vitro. Acta Haemat. Jap., vol. 33, 1970, pp 89-99.

9.- VAERMAN J.P., HEREMANS J.F. - Subclasses of human immunoglobulin "A" based on differences in the alpha polypeptides chains. Science, 1966, vol. 153, p 647.

9 bis - WAGER O., RASAINEN J.A., LINDEBERG L., MAKELA V. - Two cases of Ig G heavy chain disease. Acta Path. Microbiol. Scand. 1969, vol. 75, pp 350.

10.- JALDENSTROM J.G. - Monoclonal and polyclonal hyperglobulinemia. Clinical and biological significance. 1 vol. 222 p., 1968, University Press, Cambridge.

11.- ZAWADZKI Z.A., BENEDEK T.G., EIN D., EASTON J.M. - Rheumatoïd arthritis terminating in heavy chain disease. Annales Internationales de Médecine, 1969, vol. 70, pp 335-347.

12.- ZUCKER - FRANKLIN D., FRANKLIN E.C. - HAMILTON L. - Cellular studies on mu chain disease. Clin. Res., 1970, vol. 18, p 422.

13.- SELIGMANN M., MIHAESCO E. - Studies on alpha chain disease. Ann. of New York Academy of Sciences (sous-presse)

14.- ZLOTNICK - Un cas de maladie des chaînes lourdes alpha. Archives of Internal Medicine (sous-presse).

PLAN DE TRAVAIL

	Pages
I - INTRODUCTION	7
II - HISTORIQUE	9
III - MATERIEL D'ETUDE	13
A/ Les observations des enfants Algériens B/ Les autres observations de la littérature	
IV - RESULTATS	42
A/ Facteurs étiologiques B/ Tableau clinique C/ Profil biologique D/ Signes radiologiques E/ Etude anatomique F/ Etude immunochimique des protides G/ Evolution et traitement	
V - COMMENTAIRES	76
VI - APPROCHES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET ETIOPATHOGENIQUES	82
VII - TABLEAU DE SYNTHESE	99
VIII - LIMITES NOSOLOGIQUES	111
A/ Rapports avec le lymphome méditerranéen B/ La maladie des chaînes lourdes gamma C/ La maladie des chaînes lourdes mu	
IX - CONCLUSIONS	127
X - BIBLIOGRAPHIE	128

Nous tenons à remercier tout particulièrement
les Laboratoires ROUSSEL
pour la précieuse aide matérielle
qu'ils nous ont fournie
et qui nous a permis d'achever
notre travail.